### Aminoacid derivs, which are tachykinin antagonists

Publication number: DE4243858 (A1)

Publication date: 1994-06-30

-----

Inventor(s): PIEPER HELMUT DIPL CHEM DR [DE]; AUSTEL VOLKHARD DIPL CHEM DR [DE]; -----

JUNG BIRGIT OR [DE]; BUERGER ERICH DIPL BIOL OR [DE]; ENTZEROTH MICHAEL DIPL CHEM DR [DE]

Applicant(s): THOMAE GMBH DR K [DE] Classification

- International:

C07C237/22; C07K5/02; C07K5/06; C07K5/06; C07K5/078; C07K5/08; A61K38/00; C07C237/00; C07K5/00; A61K38/00; (IPC1-7); C07D521/00; C07K5/06; A61K31/195; C07C237/24; C07C227/40; C07D213/36; C07D213/72; C07D295/182;

- European: C07C237/22; C07K5/02A; C07K5/02B; C07K5/02C; C07K5/02F; C07K5/06A1A; C07K5/06A1B1; C07K5/06A2; C07K5/06H1A; C07K5/06H1B; C07K5/06T;

C07K5/D8T

Application number: DE19924243858 19921223

Priority number(s): DE19924243858 19921223

### Abstract of DE 4243858 (A1)

Aminoacid derivs. of formula (i) and their diastereomers and salts are new. In (i), A = 1,2-cyclopentylene Aminocod derive. of figurates in the disasteriormen and sails are new. In (i), A = 1.2-cycloprelynd. or in-(i-Clastes) (glob), a seath's pricease in a circ of configuration. (ii) = 1, or the price in Clastes (glob), a seath's pricease in C or configuration. (iii) = 1, iii) =

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

C 07 D 213/36

C 07 D 295/28

A 61 K 31/195 C 07 C 327/40

// C07D 521/00



DEUTSCHES

- Aktenzeichen:
   Anmeldetag:
   Offenlegungstag:
- P 42 43 858.6 23. 12. 92 30. 6. 94

- (7) Anmelder:
  - Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

# ② Erfinder:

Pieper, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Austel, Volkhard, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Jung, Birgit, Dr., 6530 Bingen, DE; Bürger, Erich, Dipl.-Biol. Dr., 6530 Bingen, DE; Entzeroth, Michael, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen, Dr.

- (3) Aminosäurederivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung
- Die Erfindung betrifft Aminosäurederivate der allgemeinen Formel

in der

R, bis R<sub>s</sub>, A und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Disstersomere und deren Salze, lisbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Tachyldrin-Antagonisten darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellune.

### Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aminosäurederivate der allgemeinen Formel

deren Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Tachykinin-Antagonisten darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A eine 1.2-Cyclopentylen- oder

wobei

\* die Konfiguration Loder D und

R6 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 1-25 oder 2-Stellung durch eine Alkylthioalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen, durch eine Phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen, R1 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkyl-

gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

- R2 ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogrupoe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder 35 N-Alkylamino-pyridyl-gruppe substituiert ist und zusätzlich in der Alkylenkette durch eine Chlorphenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder eine Phenylalkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die zusätzlich im Alkylteil durch eine Carboxy- oder Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder R1 und R2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine
- 46 Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Amidino-, Phenyl-, Pyrindyl-, Pyri dinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe, R3 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4
- Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Paenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebe-
- nenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bls 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann,
- R4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.
- Rs eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyloder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls
- durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonyl- oder Alkylaminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenyl-
- methan-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-gruppe substituierte Methylgruppe und X zwei Wasserstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

wobei die bei der Definition der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie

unter einem Šchutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch eine Nitro- oder Phenyligunge, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituiere Phenylaktoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxytell wie die Benzpiosycarbonyl, z. Nitro-benzyloxycarbonyl, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl, 5-Zhior-benzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl, 4-Siphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl, 3-Siphenboxy-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl, 4-Siphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl, 4-Siphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl-oder 3-S-Dimethoxy-α-dimethyl-benzyloxycarbonyl-oder 3-S-Dimethoxy-α-dimethyl-benzyloxycarbonyl-oder

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, nethoxycarbonyl-, Biboxycarbonyl-, Biboxycarbonyl-, Biboxycarbonyl-, 1-Methyl-n-propoxycarbonyl-, 2-Methyl-n-propoxycarbonyl- oder tert. Biutoxycarbonyl-, gruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

15

Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

wobei

\* die Konfiguration Loder Dund

Re ein Wasserstoffatom, eine geradkertige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei de Methylgruppe durch eine Methylthiomethyl, Phenly, Phenpulethyl, 4-Hydroxy-35-dichlor-phenyl, 4-Hydroxy-35-dibrom-phenyl, 4-Manino-35-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Indiazzol-ylgruppe substituert sein kann, oder eine Phenyiruppe darstellen.

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

Re ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3 oder 4-Pyfrigkruppe, eine einständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls endständig durch eine Cyclohexyl, Pyfrigh- oder Nodethylamlbis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls endständig durch eine Cyclohexyl, Pyfrigh- oder Nodethylamlbis 4 Kohlenstoffatomen, eile endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylamlinogruppe, durch eine Dislakylamlino, Carbonyy, Amliocarbonyl, Alkylamlinograbonylgruppe substituiert eine Butanerabonssürerest oder eine in 1-Stellung durch eine Hydroxyarbonyl- oder Alkoxyarbonylgruppe substituiert er Butanerabonssürerest oder eine in 1-Stellung durch eine Hydroxyarbonyl- oder Alkoxyarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxytell substituierte 2-Phenylethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Aktyrtelle jeweiles 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten Romen, oder

R<sub>3</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Schutzgruppe, eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

Re ein Wassertoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Granifichtone oder Aminogruppe substituter sein kobe die Aminogruppe, die durch eine Alkly-l oder Phenylalkylgruppe substitutiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-, Phenylalkanyl-, Pyflydalkanoy, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, oder Phenylalkoryl-, Pyflydalkanoy, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, oder Phenylalkyl-, Pyflydalkanoy, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl-, oder Phenylalkylgruppe substituterte Glycyl-, 23-Diantino-projenyl-, 14-Dianino-brutanoyl-, Omithy- oder Arginylgruppe substituterte Glycyl-, 23-Diantino-projenyl-, Alkoxycarbonylmethy-, Aminocarbonylmethy-, oder durch eine gegebenenfalis in Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituterte der Aminogruppe substituterte der durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituterte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatome in Makyteil substitutert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoy/teil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kanne

R, ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

R3 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl- oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe substituierte sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanovjgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Piperidino- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann und eine Acetyfgruppe durch eine Biphenylgruppe, eine N-Phenylpiperazino- oder N-Pyridylpiperazinogruppe mo-

nosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am

Stickstoffatom durch eine Phenylmethyl- oder Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Biphenyl-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Hydroxy-3.5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und

5 X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten, wobei die bei der Definition der Reste R1 bis R6 vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die

Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie

unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil wie die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenylyl-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy-\alpha,\alpha-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

is eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methyl-n-propoxycarbonyl-, 2-Methyln-propoxycarbonyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2.2.2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-vl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

on deren Diastereomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen A eine 1.2-Cyclopentylen- oder

-(HCR\_)-Gruppe,

\* die Konfiguration L oder D und

Re ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

RI ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R2 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Methylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe monosubstituierte oder

durch 2-Methoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Cyclohexyl-, 2-Pyridyl-, N-Methyl-amino-4-pyridyl-, Diethylamino- oder Diethylaminocarbonvlgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenylgruppe und eine Hydroxycarbonylmethylgruppe disubstituiert sein kann, eine endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Ethyl- oder n-Propylgruppe, eine 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe durch eine tert. Butoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe

substituierte 2-Phenylethylgruppe oder

R1 und R2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine tert.Butoxycarbonylgruppe, eine Amidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxy- oder Hydroxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridyl-, Pyrimidin-2-yl- oder Pyrazin-2-ylgruppe substituiert

R3 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch eine Benzyloxycarbonylgruppe, durch ein oder zwei Phenylethylgruppen, durch eine Acetyl-, Phenylacetyl-, Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, eine 4-Aminobutylgruppe, die im Aminoteil durch eine gegebenen-

falls leweils im Aminoteil durch eine Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylmethylgruppe, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethylgruppe, eine Alkoxycarbonylmethyl-

gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, durch eine Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen tert.Butoxycarbonylrest substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann.

R4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

Rs eine Benzyloxycarbonyl- oder tert. Butyloxycarbonylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei

eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Phenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 4-Me-

thoxyphenyl-, 2-Pyridyl- oder eine Aminogruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Benzoylgruppe substituiert sein kann und eine Aestylgruppe durch eine 4-Chlorphenyl- oder Biphenyfgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch eine Methoxygruppe substituiert der Phenyl-piperazin-1-ylgruppe dore eine 4-Phridyl-piperazin-1-ylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann,

eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am Stickstoffatom durch eine Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl, Naphi-Nicarbonyl, Biphenylcarbonyl, oder 4-Methylphenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan, Biphenyl, 3-Phenyloxy-phenyl, 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-35-dibrom-phenylgruppe substituierte Methyl-gruppe und

٥n

25

65

gruppe und X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

deren Diastereomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen A eine

wobei

\* die Konfiguration Loder Dund

R6 eine 4-Amino-3,5-dibrom-phenylmethylgruppe darstellen,

R1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

Re eine geradkettige Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2- oder 3-Methoxy-phenylmethylgruppe oder eine 2- oder 3-Methoxy-phenylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Hydroxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl- oder 2-Pyridylgruppe substituiert ist,

Rs eine 3-Aminopropi)- oder 4-Aminobulygruppe, wobei die Aminogruppe jeweils durch einen Benzyloxyeatbonyfrest, durch eine Amidion-Acetty, Febryaloscyt, 4-Pzyńsdysocyty, Methyslusfonyi- oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxytell substitutert sein kann.

R4 ein Wasserstoffatom.

Rs eine 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutanoyl, 4-(2-Methoxyphenyl)-butanoyl, 4-Cyclohexyl-butanoyl, 3-Benzoylpropionyl, 2-(4-Chiorphenyl)-acetyl, 2-(4-Biphenyl)-acetyl, 2-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-acetyl, 2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-acetyl, 2-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]acetyl, 4-Biphenyl-carbonyl- oder 3-Phenoxy-phenylmethylgruppe und

X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

wobei jedoch die Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 1.5, 1.32, 1.127, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15, 2.20, 2.31, 2.33, 2.37, 4.10, 9.10, 9.11, 11, 12.0, 12.1, 12.3, 13.0, 15 und 18.0,

insbesondere die Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 2.1, 2.7, 9.11 und 12.3 besonders bevorzugt sind, deren Diastereomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgenden an und für sich bekannten Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie eingangs definiert sind und R<sub>5</sub> vin Wassersoffatome, eine gegebenerfalls durch eine Phentyfurppe sindt interfert alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3 - oder 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3 - oder 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3 - oder 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3 - oder 1 kreiben der keinen Schutzerst substitutiert sein kann, wobei jedoch mindestens ein stemen der Reinen Manke, die nie gebenenfalls durch eine Schutzerst sein kann, wobei jedoch mindestens ein Keiter auch 1 kreiben der Reine Reine Reine Schutzerst sein kann, wobei jedoch mindestens ein Reine Rei

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R1, R2, R4 und R5, A und X wie eingangs definiert sind und

R3 sin Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substitutierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine 22, 3- oder 4-Stellung 5 durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzress substituiert sein kam, darstellt, wobei jedoch mindestens einer der Reste R2 und —NR4R5 eine freie Aminofunktion enthalten muß, oder deren reaktionsfähige Derviate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

 $R_a - Y_1$  (111)

in de

R4 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3, 4 oder 5-Stellung durch eine Cyclohesyl, Phenyl, Pyridyl, Biphenyl, N-Phenyl-piperazino, N-Pyridyl-piperazino, Hydroxyarbonyl- oder Aminoazbonylgruppe oder eine gegebenerfalls durch einen Schutzerst ubstitut.

- 5 ierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenykarbonylgruppe monosubsituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstitutiert sein kann, eine im Alkyiteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substitutiere geradiketige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und
- 20 Y1 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Hydroxygruppe darstellen, wobei die vorstehend erwähnten Phenyikerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, und erforderlichenfalls anschließende Absnaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als geeignete reaktive Aminoderivate einer Verbindung der allgemeinen Formel II kommen

- deren Schiff'sche Basen oder deren tautomere Enamine, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden 5 Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Carbonylverbindung wie Aceton, Benzaldehyd, Cyclohexanon oder Acetseigsetter erhält,
- deren Silylderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer geeigneten Silylverbindung, z. B. mit Trimethylchlorsilan, Mono(trimethylsilyl)acetamid, Bis(trimethylsilyl)acetamid oder Bis(trimethylsilyl)harnstoff, oder
- 30 deren Phosphonoderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II beispielsweise mit Phosphortrichlorid oder Phosgen erhält, in Betracht.

Als geeignete reaktive Carbonsaurederivate einer Verbindung der allgemeinen Formel III kommen deren Säurehalogenide wie das Säurechlorid.

- deren symmetrische oder gemischte Säureanhydride, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden 35 Carbonsäure der allgemeinen Formel III mit einem Chlorameisensäureseter wie Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäurethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Chlorameisensäurebenzylester oder Chlorameisensäurephenylester, mit einer Sulfonsäure, mit einer alliphatischen Carbonsäure wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Jsobuttersäure, Pivälinsäure, Petansäure oder isopentansäure oder mit einer aromatischen Car-
- bonsture wie Benzoesäure erhält,
  d deren aktivierte Amide, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen
  Formel III mit einem entsprechenden Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol erhält,
  deren aktivierte Ester wie z. B. deren Vinyl-, Propazyst, » phitrophenyl-, 2-Dinitrophenyl-, Trichlorohenyl-,

Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridylester, deren Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung, z. B. mit N,N-Dimethyl-hydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridylester,

5 don, N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, oder der en Säureazid in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Accton, Dioxan, Acetonital, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrahydrofuran, Essigester, Dimethylformamid, Pyridin oder Dimethylsulfoxid oder in chem Gemisch derselben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder

o organischen Base, z. B. in Gegenwart eines Alkalibicarbonats wie Kaliumhydrogencarbonat, in Gegenwart von Triethylamin, N-Hily-diisopropylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin oder NJN-Diethyl-benzylamin bel Temperaturen zwischen — 30 und 100°C, vorzugsweise bel Temperaturen zwischen — 20 und 50°C, durchgeführt.

- Mit einer Carbonsture der allgemeinen Formel III wird die Unnetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondenstationsmittels wie N,W-Dieyclohexylearbodilimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoethykarbodilimid, S-Cyclohexyl-N'-de-diethylaminocyclohexyl-N'-arbodilimid, N,N-Diethylarbodilimid, N,N-Dispopropyclarbodilimid, N-Athyl-N-d-dimethylaminopropyl)-carbodilimid, Trimethylphosphit, Triethylphosphit, Phosphoroxychlorid, Phosphorivrichlorid, Diplenylphosphorylagid, Thionylcholind, Oxalylchioftd, Chlorameisensiaure-methylester, Chlorameisensiaure-thylester, Chlorameisensiaure-thyl
- phosphat. 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3-tetramethyluroniumterafluorborat und 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3-tetramethyluroniumterafluorborat

Bedeutet R, eine Schutzgruppe für eine Aminosäure, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester oder Dicarbonat der allgemeinen Formel III in Gegenwart einer Base und so vorzugsweise in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen –30 und 25°C durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch deder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylslian oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylohosphin)-palladium/01 und in Gesenwart von Morrobolin. Belspielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Elsessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladum/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Weitanol, Äthanol, Esigsäurelätylester oder Eisessig gegebenefalls unter Uzustz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 35 bar, enfernat.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

die der 3.5-Dimethoxy-a.a.-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorld, Dioxan oder Ethur.

die der 9-Fluorenyimethyloxycarbonyigruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundären Amins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis (triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R, R<sub>2</sub>, R4 und R<sub>3</sub> wie eingangs definiert sind und R3 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenjegruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkeitige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Antinogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sie kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R3 und ~NRRS, eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschützte Aminofunktion enthalten oder R3 eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substitutiert geradkeitige oder verzweigte Alkylaminocarbonylgruppe darstellen mut.

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

n dar

R, R.S. R, und R.S. A und X. wie eingangs definiert sind und Rs ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatome, eine gerafkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und —NRAR, sein eite Aminofunktion enthalten muß, mit einer Verbründing der allgemeinen Formel

$$R_b - N = C = O$$
 (IV)

. .

Rs eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie eingangs erwähnt substituiert sein können, und erforderlichenfalls anschließende Abspattung eines verwendeten Schutzerstes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Dioxan, Acetonitii, Methylenchlorid, Elbiyenchlorid, Tertalyofrouran, Easigester, Dimethylformantid, Pyridio oder Dimethylaulikoit oder in einem Gemisch derzeiben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z. 8. in so Gegenwart eines Akalbilecarhousts wie Kaliumhydrogenearbonat, in Gegenwart einen Vorliteitylamin, Nethyl-diisopropylamin, Pyridin, N-Methyl-morpholin oder NN-Diethyl-benzylamin bei Temperaturen zwischen —30 und 100°C, vorzugwesie bei Temperaturen zwischen —20 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin-)-palladium(d) und in Gegenwart von Morpholin.

Befspielsweise wird die Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Chlobenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Koble und in einem Lösungsmittel wie wird with and, Athan Lösigsäureichlystest order Eisessig gegebenefalls unter Zusatz-einer Säure wie Säzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entfern.

Die Abspaltung der 4-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80% iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

die der 3.5-Dimethoxy-a.o-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Sture wie Trifluoressigsaure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlord, Dioxan oder Ether, die der 9-Fluorenyimethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundären Amins wie Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturren zwischen Oun 650°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan

bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.
c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in der R3 eine geradkettige Alkylgruppe mit 1

bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitulert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest oder durch eine oder zwei Alk/gruppen, die jeweils durch einen Phenyferst substitulert sein können, substitulert sein kann und die Substituenten an der Aminogruppe gileich oder verschieden sein können, und Re eine gegebenenfalls in 1, 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Bijhenyigrupe substitulert Alkygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Dijhenyimethan, Phenyloxyphenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi, 4-Hydroxy-35-diichor-phenyi-dert-Amino-35-diichor-phenyi-gruppe substitulert Methylgruppe darstellt:

Reduktive Aminierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$(R_4R_5N)-A-CONH-(R_3CH)-CX-(NR_1R_2)$$
 (V)

20 in der

R1 bis R5, A und X wie eingangs definiert sind, wobel jedoch einer der Reste —NR1R2, R3 oder —NR4R5 eine basische NH-Funktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

25

Re ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen eine Diphenylmethan, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-35-dichlor-phenyl, 4-Hydroxy-35-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-35-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-35-dibrom-phenyl- oder 4-Phenyl- oder 4-Phen

Die reduktive Aminierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Essigsetz, Tetrahydrofurun oder Dioxan in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Lithium- oder Natriumcyanborhydrid vorzugsweise bei einem pH-Wert von 6 bis 7 bei Temperaturen zwischen 30 und 60°C, vorzugsweise bei 22°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Joutrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(tri-phenvinkosphin-)-palladium/01 und in Gegenwart von Morpholin.

Belspielsweise wird die Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylyruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bel Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Kaatlysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Athanol, Essigsatureathylester oder Eisessig gegebenerfalls unter Zusatz einer Sature wie Salzsätze bei Temperaturen zwischen 0 und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 3 bis 5 bar, entrernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80% iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur.

die der 3.5-Dimethoxy-α.α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung

50 eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Elber, die der 9-Pionern/methyloxyarabonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hille eines sekundären Amins wie Piperdin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise jedoch bei Räumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan

bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Re, eine durch eine Guanidinogruppe substitutierte Phenyigruppe oder R; und Rz zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substitutierte Piperazinogruppe und/oder R; eine geradkertige Allyigruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2,-3 oder 4-Stellung durch eine Guanidinogruppe substitutiert ist, wobel das mit dem Aktyletil verknüpfes Stöckstoffatom der Guanidinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Pheny-

lalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$(R_4R_5N)$$
—A—CONH— $(R_3CH)$ —CX— $(NR_1R_2)$  (VII)

in der

R, bis R, A and X mil der Maßgabe wie eingangs definiert sind. daß R, eine Aminophenylgruppe oder R, und R $_2$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffattom eine Piperazinogruppe und/oder R, eine gerafkettige Alkylgruppe mit I bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3 - oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutiert ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit Jeweils I bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyleil substitutiert sich kann, darstellen, mit einer Verbindung

 $H_2N - C(=NH) - Y_2$  (VIII)

in der

Y2 cinen abspaltbaren Rest wie eine 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-, Hydroxysulfonyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Wasser, Dimethylormamid/Wasser, Dioxan, Dioxan/Wasser oder Tertahydrofuran gegebenenfalis in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 9°C, durchgedichtt-t

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch, hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(tri-

phenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Belspielsweise wird die Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl oder 4-Chlorbenzyloxycarbonyl oder 4-Chlorbenzyloxycarbonyl oder benzyloxycarbonyl oder 4-Chlorbenzyloxycarbonyl oder benzyloxycarbonyl oder benzyloxycarbonyl oder benzyloxycarbonyl oder benzyloxycarbonyl oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsaturedflystert oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Sature wie Satzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 59°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 15 bs 5 bar, entferna.

Die Abspaltung der 4-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in

80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

die der 3,5-Dimethoxy-a,a-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundären Amins wie Piperdinderd Morpholis in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweis jedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R.e eine durch eine Guandinogruppe substitutierte Phenrygruppe der R. und R. 20 ausammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Anndinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder R.e eine geradkettige Alkylgrupe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen die in 2-3-oder 4-Stellung durch eine Guandinogruppe substituiert ist, wobei das mit dem Alkyliell verknüpfte Stickstoffatom der Guandinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylruppe mit juewist bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyliel substitutiert sein kann, darstellen:

45

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

 $(R_4R_5N)$ -A-CONH- $(R_3CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (VII)

in der

Rt bis Rs, A und X mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R2 eine Aminopheny gruppe oder R3 und R2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder R3 eine geradkeutige Alkyligruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-3 oder 4-8-ling durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobet die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl-oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylief blusbtitutert sin kann, darstellen, mit (Oyanamid.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dioxan, oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und

50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch hydrogenolytisch oder aprotisch in Gegenwart von Jodtrimethylsilan oder eines Katalysators wie Tetrakis-(tri-

phenylphosphin) palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl- oder 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle und in einem Lösungsmittel wie wichtanol, Ahnol, Essigsalureathylester oder Eisessig gegebenerfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch bei 50 bar, entfernt

Die Abspaltung der 4-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

die der 3,5-Dimethoxy-c,a-dimethyl-benzyloxycarbonyl oder tert.Butyloxycarbonyl gruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid [Dioxan oder Ether.

die der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundären Amins wie 9. Piperidin oder Morpholin in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C vorzugsweise iedoch bei Raumtemperatur, und

die der Allyloxycarbonylgruppe vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und in Gegenwart von Morpholin in einem Läsungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Rauuttemperatur.

Jaur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Rs eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzich durch eine Alkyl- Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkonyl-, Phytolylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkonyl-, Phytolylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkonyl-, Phytolylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkonyl-, Phytolylalkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkyl-, Ph

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20 (R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N)-A-CONH-(R<sub>3</sub>'CH)-CX-(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>) (IX)

in der

R1, R2, R4, R5, A und X mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß RL, R2, R4 und R5 kein reaktionsfähiges Wasserstoffatom enthalten, und

28 Ry eine geradketige Alkýlgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituier ist, wobei die Aminogruppe zusktich durch eine Alkyl- oder Phenylakylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann, darstellt, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30 R<sub>d</sub> - Y<sub>3</sub> (X)

in der

R4 eine der für R4 eingangs erwähnten Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Ryridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkykulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder eine gegebenenfalls im Aminoteil im Aminoteil Schutzgruppe für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Dlaminopropionyl-, 2,4-Dlamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe und

Y3 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenoxygruppe, z. B. eine p-Nitro-phenoxy-gruppe, oder eine Hydroxygruppe darstellen.

Als geeignete reaktive Aminoderivate einer Verbindung der allgemeinen Formel IX kommen

deren Schilf'sche Basen oder deren tautomere Enamine, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einer Carbonylverbindung wie Aceton, Benzaldehyd, Cyclohexanon oder Acetesigester erhält.

deren Silylderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX mit einer geeigneten Silylverbindung, z. B. mit Mono(trimethylsilyl)acetamid, Bis(trimethylsilyl)hacetamid oder Bis(trimethylsilyl)harnstoff, oder

deren Phosphonoderivate, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IX beispielsweise mit Phosphortrichlorid oder Phosgen erhält, in Betracht.

Als geeignete reaktive Carbonsäurederivate einer Verbindung der allgemeinen Formel X kommen

50 deren Säurehalogenide wie das Säurechlorid.

55 Buttersaure, isoouttersaure, Prvainsaure, Pentansaure oder Isopentansaure oder mit einer aromatischen Carbonsaure wie Benzoesaure erhält, deren aktivierte Amide, welche man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsaure der aligemeinen

Formel X mit einem entsprechenden Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol erhält, deren aktivierte Ester wie z. B. deren Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 24-Dimitrophenyl-, Trichlorphenyl-,

60 Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridylester oder
deren Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung, z. B. mit N,N-Dimethyl-hydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyri-

deren Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung, z. B. mit N,N-Dimethyl-hydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-1H-benzotriazol, in Betracht.
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Aceton,

Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Tetrahydrofuran, Essigester, Dimethylformamid, Pyridin os oder Dimethylsulkoid oder in einem Gemisch derseiben gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, z. B. in Gegenwart eines Alkalibicarbonats wie Kallumhydrogencarbonat, in Gegenwart und Triethylamin, N-Ethyl-dilsopropylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin oder N,N-Diethyl-benzylamin bei Temperaturen zwischen – 30 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen – 20 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen – 20 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen – 20 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen – 30 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 10°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 200 un

Mit einer Carbonslure der allgemeinen Formel X wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsnittels wie N.N.-Dievolcheytarbodilmid, N.C-yclobeyt.N°-morpholinoettylezarbodilmid, N.C-yclobeyt.N°-morpholinoettylezarbodilmid, N.C-yclobeyt.N°-morpholinoettylezarbodilmid, N.C-yclobeyt.N°-d-diettylaminocyclobeytylarbodilmid, N.N'-Diettylcarbodilmid, N.N'-Diistylcarbodilmid, N.N'-Di

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> eine freie Aminofunktion enthält:

15

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$(R_4R_5N)$$
-A-CONH- $(R_3CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (XI)

in der

R, bis R<sub>8</sub>, A und X wie eingangs definiert sind, wobei jedoch mindestens in einem der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> eine durch einen Schutzrest geschützte Aminofunktion enthalten sein muß, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder aprotischer Soaltung

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzreites erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch we Wasser, Isopropanof/Wasser, Ferrahydorfuran/Wasser oder Disonar/Wasser gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Triffuoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Morpholin oder in Gegenwart von Jodirmehydsland oder eines Katalysators wie Tetrakis-(tripaladium(d)) und Morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Beispielsweise wird die Benzyloxycarbonyl-, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl- open 4-Chlorbenzyloxycarbonylgruppe durch Hydrolyse mittels Bromwasserstoff in Eisessig bei Temperaturen zwischen 6°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur 30°C, vorzugsweise be

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalystors wie Palladitur/Kohle und in einem Lüsungsmittel wie Methanon Athanol, Beisgsturftelhyteler oder Elizassig gegebennenfalls unter Zusatz einer Süture wie Satsfaure bei Temperaturen zwischen O und 55°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar vorzuszweise jedoch bis 3 bis 5 bar entfernt.

Die Abspaltung der 4'-Benzyl-1,1-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe erfolgt jedoch vorzugsweise in 80%iger wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur,

die der 3,5-Dimethoxy-a,a-dimethyl-benzyloxycarbonyl oder tert.Butyloxycarbonylgruppe jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid. Dioxan oder Ether.

die der 9-Fluoren/methyloxycarbonyfgruppe jedoch vorzugsweise mit Hilfe eines sekundären Amins wie Piperidin oder Morpholin nie inem Löungsmittle wie Dimethylormamid oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweis jedoch bei Raumtemperatur, und die Abspaltung einer Allyloxycarbonyfgruppe vorzugsweise in Gegenwart einer Katalyakstors wie Tetraksi-(triphenyhopspih-palladium/6) und in Gegenwart von Morpholin in einem Löungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C vorzuzsweise diech bei Raumtemperatur.

Ferner können bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen gegebenenfalls weitere vorhandene reaktive Gruppen durch die vorstehend erwähnten Schutzerst geschützt werden. Diese können ebenfalls nach der Umsetzung gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren wieder abgesoalten werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde und falls sie als Dlastereomeren-Gemische vorliegen, in ihre Diastereomeren nach bekannten Methoden, z. B. durch Kristallisation oder Chromatographie, aufgetrennt werden.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in Ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen Somen, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür besiplekweise Salzsaue, Bromwasenstoffsäure, Phosphorsäure, Sadwelelsäure, Schwelelsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Atlanolamin, Diktanolamin und Trätkanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II bis XI sind literaturbekannt oder lassen sich wie in den Beispielen beschrieben darstellen.

Wie breits eingangs erwähnt, stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Diastereomere und deren Salze, inhebenodere deren physiologisch vertrußichen Salze, wertvolle Tachyklinh-Autgonisten, insbesondere Substanz P (NKI)-Antagonisten und Neurokinin B-Antagonisten und Neurokinin B-Antagonisten und Neurokinin A (NKZ)-Antagonisten und Neurokinin B-Antagonisten und Neurokinin B-Antago

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

### a) Neurokinin-1 Rezeptorbindung mit IM-9 Zellen

- yon ca. 250 ml. Kulturmedium werden 1M-9 Zelien (humane Lymphoblastoma-Zellinie) durch Zentrifugation geerntet. Die Zellen werden in Paffer B (30 ml. fri.; 3 ml. MnCl., 40 g/ml. Bacturian, 0.1 mg/ml. BSA, 4 g/ml. Leupeptin, 4 g/ml. Chymostatin, pH 7,4) suspendiert. Die Zelldichte wird mit Puffer B auf 4 Millionen Zeller/ml eingestellt.
- fe 0.4 ml Zellsuspension wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 10 pM (<sup>262</sup> ) Bolton-Hunter-Substanz
  P) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz sowie Tris-Puffer (50 mM Tris, 0.1% BSA, pH 7,4) in einem
  Gesamtvolumen von 0.5 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch Zentrifugation (5 Minuten bei 15 000 × 2)
  beendet. Das Pellet wird mit je 1 ml eiskaltem Tris-Puffer (siehe oben) zweimal gewaschen und über Nacht bei
  Raumtemperatur getrocknet. Die gebunden Radioaktivität wird in einem 7-Counter ermitett. Die Daten
  serden on-line erfaßt. Die Radioaktivität in Gegenwart von 10 µM Physalämin im Inkubationsansatz wird als
  unsperfijsche Bindung definiert.

Die IC30- und KI-Werte (Inhibitorkonstante) werden mit einem WANG-Computerprogramm zur Auswertung untransformierter Bindungsdaten mit nichtlinearer iterativer Kurvenanpassung ermittelt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

20

25

35

40

45

65

Beispiel	IC <sub>50</sub> (nMol)
12.3	15
12.0	35
13.0	95
12.1	40
2.3	60
1.3	30
1.126	86
2.2	70
2.33	54
2.8	39
2.7	31
2.6	30
2.15	40
2.13	30
2.11	50
2.37	80
2.1	11
1.1	2
4.10	100
9.11	2
9.10	6.5

b) Neurokinin NK2-Rezeptor-Assay

Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 220—250 g werden durch Genickschlag gestötet und dekapitiert. Die Harnblasen werden entnommen, gereinligt, gewogen und in 10 Volumian Tris-Puffer (50 mM Tris, 100
20 mM NaCl, 5 mM KCl, pH 740) homogenisiert. Nach 20minütiger Zentrifugation bei 48 000 x g und 4°C wird das
Pellet in 10 Volumian Tris-Kück-Puffer (50 mM Tris, 10 mM BCDT, 300 mM KCl, pH 740) resupendiert. Bs wird
60 Minuten bei 4°C Inkubiert und erneut für 20 Minuten bei 48 000 x g zentrifugiert. Nach Reuspension in 50
mM Tris (pH 740) erfolgt ein weiterer Zentrifugationschritt. Das endgütlige Pellet wird in Inkubationspuffer
(50 mM Tris, 3 mM MnGl, 40 ug/ml Bacitracin, 4 ug/ml Leupeptin, 4 ug/ml Chymostatin, 0,2 mg/ml Rinderserusmalbumin, pH 740) 1: 25 Bezogen auf das Peuchtsewicht der Harmblasen resuspendiert.

[anabolini, pri 7, 90]. The Decogen and use reconsigned runce trainings to estaperinter. The Decogen are used as reconsigned runce trainings to estape the runch and the more area of the properties of the pro

60 MnCl<sub>2</sub> pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem γ-Zähler ermitteit. Als unspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität von 1 μM Neurokinin A im Inkubationsansatz definiert. Die Bindungsdaten werden mit einem nichtlinearen Kurvenannssaunsgenorgamm analysiert.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Beispiel	IC <sub>50</sub> (nMol
2.20	400
2.1	900
2.37	400
2.31	600
2.6	400
1.5	610
2,33	490
18.0	800
11	800
15	800
1.32	630

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise bei einer Gabe von 20 mg/kg i.v. an jeweils 3 Mäusen bei den Verbindungen der Beispiele 2.1, 2.11, 2.13, 2.20, 2.30 und 2.37 keine Tiere gestorben waren

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eigen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankbeiten bei denen Tactykinn involviert ist, z. B. bei der Behandlung von Atenswegser-krankungen wie Husten, Bronchitis, Asthana, usw., von entzündlichen und allergischen Erkrankungen der Augen wie Konjunktivitis, der Haut wie Kontaktdermatikis, atopische Dermatitis, der Daut wie Leerosa und Morbus Crohn, der Gelenke wie chronische Polyarthritis, von Schmerzzuständen, der Migräne, der Arthritis und von Krankheiten des zentralen Nervenswiens.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis bei intravenöser Applikation zwischen 1 und 10 mg, bei perontet Applikation zwischen 1 und 10 mg bei jewells 70 kg Köpengswicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erindungsgem\u00e4\u00e4n Perontet, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten, Igegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten, Perontet von Verst\u00e4knung er antientz\u00e4ndlehen und antialler\u00e4seeben von Neurokinin-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten t\u00f6biehen und stiller\u00e4gen von Mordete Verd\u00e4nungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohorzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohorzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohorzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, Milchzucker, Rohorzucker, mikrokrist\u00e4line von und/oder Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, der Gerberten und von der Verd\u00e4mungsmitteln, z. B. mit Maisstirke, der Gerberten und von und vo

Die nachfolgenden Beispiele und die zugehörigen Reaktionsschemen sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Vorbemerkungen

Bei der Dünnschichtehromatographie wurde immer Kieselgel 60 F254 der Firma E. Merck, Darmstadt, (= DC) und als Laufmittel

- 1 = Methylenchlorid/Methanol = 9:1
- 2 = Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 3 = Methylenchlorid/Methanol = 4:1
- 4 = Essigester/Cyclohexan = 9:1
- 5 = Methylenchlorid/Methanol = 9,5:0,5 und
- 6 = Essigester/Cyclohexan = 9:1 verwendet.
- Z steht für Benzyloxycarbonyl,
- Z<sub>1</sub> steht für Wasserstoff- oder Benzyloxycarbonyl und

Boc für tert.Butoxycarbonyl.

13

45

50

10

### Reaktionsschema der Beispiele 1 und 2

 $(-NR_1R_2=4\text{-}(2\text{-Methoxy-phenyl})\text{-piperazinyl}, R_\delta=4\text{-Phenylpiperazino-acetyl}, R_\delta=4\text{-Amino-3,5-dibrombenzyl und}^*=D\text{-Konfiguration})$ 

5

20

30

45

55

65

$$\begin{array}{c}
 & (C^{H}_{2})_{4}\text{-NHZ} \\
\hline
 & \text{Stufe a}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 & (C^{H}_{2})_{4}\text{-NHZ} \\
 & (C^{H}_{2})_{4}\text{-NHZ}
\end{array}$$
(2)

25 
$$\frac{(CH_2)_4-NHZ}{Stufe b} \rightarrow \frac{H_2N-CH-CO(NR_1R_2)}{L}$$
 (3)

$$\xrightarrow{\text{Stufe c}} (\text{BocHN}) - (\text{HCR}_6) - \text{CO-NH-CH-CO-(NR}_1 \text{R}_2)$$
stufe c

(4)

$$\xrightarrow{\text{Stufe b}} \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N-(HCR}_6)-\text{CO-NH-CH-CO-(NR}_1\text{R}_2)} \\ \text{Stufe b} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N-(HCR}_6)-\text{CO-NH-CH-CO-(NR}_1\text{R}_2)} \end{array} \tag{5}$$

$$\frac{\text{Stufe d}}{\text{Stufe d}} \rightarrow \frac{(R_{5}HN) - (HCR_{6}) - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})}{\star} \tag{6}$$

$$\xrightarrow{\text{Stufe e}} \begin{array}{c} (\text{R}_5\text{HN}) - (\text{HCR}_6) - \text{CO-NH-CH-CO-}(\text{NR}_1\text{R}_2) \\ \text{Stufe e} \end{array}$$

### Beispiel 1

Herstellung der Verbindung (6)

a) Herstellung der Verbindung (2)

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,03 Mol) der Verbindung (1) in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man hei 15°C unter Röhten 3.1 g (0,03 Mol) N-Methyl-morpholin und 4.1 g (0,03 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei – 15°C. Tikernach versetzt man mit 58 g (0,03 Mol) 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin und rührt weitere 2 Stunden bei – 16°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 50°C, mach stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 50°C mit 10°C, Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 50°C mit 10°C mit 10°C, mach 10°C mit 10°C

Rf-Wert: 0.4 (DC, 1).

### b) Herstellung der Verbindung (3)

10

20

25

44

124 g (0.022 Mol) der Verbindung (2) werden in 190 ml Methylenchlorid und 190 ml Trifluoressigsäure gelöst. such 2 studingem Estehen bei Raumtemperatur wird die Löung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und der öllige Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger. Natriumbicarbonatibaung verteilt. Die Methylenchlorid-Löung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem 10-3 g (10109) der Theorie.

Rr-Wert: 0.1 (DC. 1).

### c) Herstellung der Verbindung (4)

Zu einer Lösung von 10 g (0,023 Mol) Boc-(4-Amino-3,5-dibrom)-D-Phe-OH in 800 ml trockenem Tetrabytroturan gibt man bei —15°C und unter Rühren 2,3 g (0,023 Mol) N-Methyl-morpholin und 31 g (0,023 Mol) of the Charlest of

### d) Herstellung der Verbindung (5)

17.2 g (002 Mol) der Verbindung (4) werden in 180 ml Methylenchlorid und 180 ml Trifluoressigsäure gelöst. Anch 2stindigen Siehen bei Raumtenperatur wird die Lösung unter verminderten Druck zur Trockene eingengt und der verbleibende Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicationati-Bösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsuffat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt. Es verbleiben 15.0 g (98.5%) der Theorie) einer schaumigen Substanz.

### e) Herstellung der Verbindung (6)

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,0017 Mol) 2,(4 Phenyl-piperazino)-essigsäure-dihydrochlorid in einer Mischung aus 200 ml trockenem Teratydrodrum und 30 ml trockenem Dinenthydromannd 30 ml trockenem Dinenthydromannd gibt man bei –13°C und unter Ribren 0,52 g (0,005 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,23 g (0,0017 Mol) Chlorametiensäureisboutyleister und rithr weitere 15 Minuten bei –13°C. Hiternach versetzt man mit 1,3 g (0,0017 Mol) der Verbindung (5) und rührt weitere 2 Stunden bei –13°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5 molaret weitere 2 Stunden bei –13°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5 molaret weitere 2 Stunden bei –13°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5 molaret weitere 2 Stunden bei –13°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5 molaret weitere 2 Stunden bei –13°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5 molaret mit 0,5 molaret weiter 10,5 molaret weiter 10,5 molaret 10,5 m

Ausbeute: 0,7 g (42,72% der Theorie), Schmelzpunkt: sintern ab 90°C, Rr-Wert = 0.5 (DC. 1).

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 975/977/979$ .

#### Beispiel 2

### Herstellung der Verbindung (7)

0.7 g (0.0007 Mol) der Verbindung (6) werden in einer Mischung aus 7 ml einer 389kigen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig. 4 m Eisessig und ξ 5 ml Anion gloßs. Nach 2πthndigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung auf Äther gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 50°C unter 65 vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,8 g (95,7% der Theorie) eines amorphen Tetrahydrobromids,

Rr-Wert: 0.4 (DC, 3).

Massenspektrum:  $(M+H)^2=841/843/845$ . Die Verbindungen der Tabellen 1, 1a, 2, 2a, 3 und 4 werden analog den vorstehenden Beispielen 1 und 2 erhalten:

Bei- spiel	*	$-N(R_L^{R_Z})$	R <sub>3</sub>	R 5	
1.1	Д	4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 920/922/924
2.1	Ω	4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Dihydrobromid, amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,6 (DC, 3)
1.2	ū	4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC,1)
2.2	ы	L 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Dihydrobromid, amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 3)
1.3	Д	4-(2-Wethoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 905/907/909
2.3	Ω	4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Dihydrobromid, Schaum R <sub>F</sub> -Wert: 0,2 (DC, 1)

ନ୍ଦୁ ଜୁନ	phenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-[4-(2-Methoxyphe-amorph nyl)-piperazino]- R <sub>f</sub> -Wert; 0,6 (DC, 1) acetyl-	phenyl)( $\rm GH_2$ ) $_4$ - $\rm MH_2$ 2-[4-(2-Methoxyphe- Dihydrobromid, amorph nyl)-piperazinol- R $_{\rm E}$ -Wert: 0,4 (DC, 3) acetyl-	phenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-[4-(2-Pyridyl)- Schaum piperazinol- R <sub>E</sub> -Wert: 0,6 (DC, l) acetyl- (M+H) <sup>+</sup> = 976/978/380	phenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[4-(2-Pyridyl)- Tetrahydrobromid, amorph Piperazinol- R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 3) acetyl- (M+H) $^{\dagger}$ = 842/844/846	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	1,4 D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	<pre>D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-</pre>
*	а	Ω		Q	ė
Bei- spiel	1.4	4.	1.5	2.5	1.6

65	60		55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
	Bei- spiel	*	T	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R <sub>3</sub>		R 2					
	2.6	1	4-(2-l	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	eny1)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	1-NH2	2-(4-Biphenylyl)- acetyl-	henylyl	_	Dihydro R <sub>£</sub> -Wert	Dihydrobromid, amorph $R_{ ilde{f}}$ -Wert: 0,5 (DC, 3)	smorph
	1.7	Ω	4-(2-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	eny1)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-NHZ	2-(4-Ch acetyl-	2-(4-Chlorphenyl)- acetyl-	1)-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	2, 1)
	2.7	Q	4-(2-)	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	enyl)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-NH2	2-(4-Ch	2-(4-Chlorphenyl)- acetyl-	-1)-	Dihydro R <sub>f</sub> -Wert	Dihydrobromid, amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 3)	amorph
	1.8	Д	4-(2-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	eny1)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-nHZ	2-(4-Methoxy- phenyl)-acety	2-(4-Methoxy- phenyl)-acetyl-		Schaum R <sub>f</sub> -Wert	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	c, 1)
	2.8	Ω		4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	lenyl)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-NH2	2-(4-Methoxy- phenyl)-acety	2-(4-Methoxy- phenyl)-acetyl-		Dihydro R <sub>f</sub> -Wer	Dihydrobromid, amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 3)	amorph C, 3)
	1.9		4-(2-	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	enyl)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-NHZ	2-Phenyl- acetyl-	1-		Schmel: R_f-Wer	Schmelzpunkt: ab 185°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	b 185°C C, 1)

	7.7	З	S.	
2.9 D	D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	2-Phenyl- acetyl-	Dihydrobromid, amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 3)
1.10 D	1.10 D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-(4-Pyridyl)- acetyl-	Schaum (M+H) <sup>+</sup> = 976/978/980
2.10 D	2.10 D 4-(2-Methoxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-(4-Pyridyl)- acetyl-	Trihydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 842/844/846
1.11 D	1.11 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)
2.11 D	2.11 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Trihydrobromid, amorph (M+H) + = 771/773/775
1.12 D	1,12 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Cyclohexyl- butanoyl-	Schaum  R <sub>E</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)

Bei-	-	*	-N(R	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R <sub>3</sub>		R <sub>S</sub>					
62	172	Ω	2.12 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	roxyphen; no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	4-Cyclohexyl- butanoyl-	ohexyl- yl-		Dihyd Schme (M+H)	Dihydrobromid Schmelzpunkt: ab 155 (M+H) <sup>+</sup> = 777/779/781	Dihydrobromid Schmelzpunkt: ab 155°C (M+H) <sup>+</sup> = 777/779/781
4	13	Д	1.13 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	rozyphen no-	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	4-(2-Me	4-(2-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	į,	Schaum R <sub>f</sub> -Wer	Schaum R <sub>£</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	(DC, 1)
2.	13	D	2.13 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	Iroxyphen no-	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2		2-(2-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	i,	Dihyć (M+H)	Dihydrobromid, amorp) (M+H) <sup>+</sup> = 801/803/805	Dihydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 801/803/805
i	14	Ω	1.14 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	iroxyphen ino-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	1-NHZ	4-Biphenyl- carbonyl-	enyl- yl-		Schaum R <sub>f</sub> -Wer	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	(DC, 1)
2	14	Д	2.14 D 4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	Iroxyphen .no-	(y1)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-NH2	4-Biphenyl- carbonyl-	enyl- yl-		Dihy	lrobromid elzpunkt:	Dihydrobromid, amorph Schmelzpunkt: ab 110°C

D 4-(2-Hydroxyphenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-(4-Biphenyl)- piperazino- acetyl- acetyl- acetyl- piperazino- piperazino- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-(4-Biphenyl)- piperazino- acetyl- acetyl- acetyl- piperazino- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridyl)- piperazino- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridyl)- piperazino- piperazino- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-((4-Phenyl)-pi- piperazino- acetyl- acetyl- piperazino- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-((4-Phenyl)-pi- piperazino- acetyl- acetyl- acetyl- acetyl- piperazino- acetyl-	1	'				
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-(4-Biphenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-(4-Biphenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-(4-Biphenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-[(4-Phenyl)-pi(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	spiel	•	$-^{n(k_1k_2)}$	K 3	or Se	
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-(4-Bipheny1)- acety1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridy1)- butanoy1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sup>2</sup> 4-(2-Pyridy1)- butanoy1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sup>2</sup> 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sup>2</sup> 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1-	1,15	Q	4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-(4-Biphenyl)- acetyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 4-(2-Pyridy1)- butanoy1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-(2-Pyridy1)- butanoy1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1-	2.15	Ω	4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		Dihydrobromid Schmelzpunkt: 145-150°C
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-(2-Pyridy1)- butanoy1- -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1- -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[(4-Pheny1)-pi- perazino]-acety1-	1.16	۵	4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-(2-Pyridy1)- butanoyl-	R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 2-[(4-Phenyl)-pi- perazino]-acetyl- -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[(4-Phenyl)-pi- perazino]-acetyl-	2,16	Δ	4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-(2-Pyridyl)- butanoyl-	Trihydrobromid, amorph (M+H) + 772/774/776
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 2-[(4-Phenyl)-pi- perazinol-acetyl-	1.17	Ω	4-(2-Hyåroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-[(4-Phenyl)-pi- perazino]-acetyl-	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)
	2.17	Ω	4-(2-Hydroxyphenyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	2-[(4-Phenyl)-pi- perazino]-acetyl-	Dihydrobromid, amorph (M+H) + 827/829/831

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>3</sub>	r S	
2.20	Δ	2.20 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 3)
1.21	Α.	1.21 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-Phenylacetyl-	amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.21	Ω	2.21 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	2-Phenylacetyl-	Dibydrobromid, amorph Rf-Wert: 0,5 (DC, 3)
1.23	۵	1.23 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-(4-Chlorphenyl)- acetyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.23	Ω	2.23 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	$-(CH_2)_4$ -NH <sub>2</sub> 2-(4-Chlorphenyl)-acetyl-	Trihydrobromid, amorph Rf-Wert: 0,4 (DC, 3)
1.24	Q	1.24 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-(4-Biphenyl)- acetyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)

5 10 15 20	Trihydrobromid, amorph (M+H) <sup>†</sup> = 804/806/808	Schaum R <sub>£</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	Trihydrobromid, amorph $R_{\underline{f}}$ -Wert: 0,3 (DC, 3)	Schmelzpunkt: 190-200°C	Trihydrobromid, amorph - (M+H) + 758/760/762	Schaum nyl- R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
25 30 LG 24	2-(4-Biphenyl)- acetyl-	4-(2-Pyridyl)- butanoyl-	4-(2-Pyridy1)- butanoy1-	2-(4-Methoxy- phenyl)-acetyl-	2-(4-Methoxy- phenyl)-acetyl-	3-(4-Methoxy- phenyl)-propionyl-
35 px 24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	4-(2-Pyridyl)- piperazino-	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	2.25 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	1.26 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	2,26 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	4-(2-Pyridy1)- piperazino-
Bei- spiel *	2.24 D	1.25 D	2.25 D	1,26 D	2,26 D	1.27 D

10.

Bei- spiel	*	$-N(R_1R_2)$	ж3	Rg	
2.27 D	Q	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-(4-Methoxy- phenyl)-propionyl-	Tetrahydrobromid, amorph (M+H) + 772/774/776
28	e l	1.28 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-(4-Methoxy- phenyl)-butanoyl-	Schaum
- 28	Ω	2.28 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-(4-Methoxy- phenyl)-butanoyl-	Trihydrobromid, amorph $R_{E}$ -Wert: 0,5 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 786/788/790
.29	΄ Δ	1.29 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-(2-Methoxy- phenyl)-propionyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
.29	Q	2.29 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-(2-Methoxy- phenyl)-propionyl-	Tetrahydrobromid, amorph (M+H) + = 772/774/776
1.30 D	Δ	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-(2-Methoxy- phenyl)-butanoyl-	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)

60		55	50	45	40	35	30	<b>20</b>	15	10	5
Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	1 <sup>R</sup> 2)		R <sub>3</sub>		R SI				
2.30	Q	2.30 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	iđy1)- no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2		4-(2-Methoxy- phenyl)-butanoyl-	Trihydro (M+H) + =	Trihydrobromid, amorph (M+H) + = 786/788/790	morph 790
1.31	Ω	1.31 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	idy1)- no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	3-Benzoylpro- pionyl-	lpro-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert:	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)	a
2.31	Ω	2.31 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	idy1)- no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2	3-Benzoylpro- pionyl-	-1pro-	Tetrahyd (M+H) <sup>†</sup> =	Tetrahydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 720/727/774	amor 774
1.32	Ω	1.32 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	idyl)- no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	2-[4-(2-Pyri piperazino]- acetyl-	2-[4-(2-Pyridyl)- piperazino]- acetyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert:	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	a
2.32	Д	2.32 D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	idy1)- no-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2	2-[4-(2-Pyri piperazino]- acety1-	2-[4-(2-Pyridy1)- piperazino]- acety1-	Tetrahyd (M+H) + =	Tetrahydrobromid, amorph (M+H) + = 813/815/817	amor '817

Bei- spiel	*	$-N(R_1R_2)$	E 3	R P	
1.33	Q	D 4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	2-[4-(2-Methoxyphe- nyl)-piperazino]- acetyl-	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.33		D 4-(2-Pyridyl) piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	2-[4-(2-Methoxyphe- nyl)-piperazino]- acetyl-	Tetrahydrobromid, amorph (M+H) + 842/844/846
1.34	Δ	D 4-(4-Pyridy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 90°C (sinte
2.34	Ω	D 4-(4-Pyridyl)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-Phenyl-butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) + = 890/892/894
1.35	Δ	1.35 D 4-(2-Pyrimidy1)- piperazino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 158-160°C

65	60		55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
"	Bei- spiel	*	N-	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		33		R <sub>5</sub>					
	2.35	Q	4-(2-Pyrimi piperazino-	2.35 D 4-(2-Pyrimidyl)- piperazino-		-(CH <sub>2</sub> ,	4-NH2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-Phenyl-butanoyl-			Schmel: bromid	Schmelzpunkt des Hyd bromids: 100-103°C (M+H) <sup>†</sup> = 757/759/761	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 100-103°C (M+H) + = 757/759/761
	1.36	Ω	4-(2-Pyrazi piperazino-	1.36 D 4-(2-Pyrazinyl)- piperazino-		-(CH <sub>2</sub> ),	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	44	-	Schaum R <sub>£</sub> -Wer	Schaum R <sub>£</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	(DC, 1)
	2.36	Ω	4-(2-Pyrazi piperazino-	2.36 D 4-(2-Pyrazinyl)- piperazino-		-(CH <sub>2</sub> )	4-NH2	-(CH <sub>2</sub> )4-NH <sub>2</sub> 4-Phenyl- butanoyl-	44		Schmel: bromid: (M+H) <sup>+</sup>	Schmelzpunkt des Hyd bromids: 90-92°C (M+H) <sup>†</sup> = 757/759/761	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 90-92°C (M+H) <sup>+</sup> = 757/759/761
	1.37	۵	4-(3-Methox piperazino-	1.37 D 4-(3-Methoxyphenyl)- piperazino-	ıyı)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	+ +		amorph R <sub>f</sub> -Wer	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	DC, 1)
	2.37	Ω	4-(3-Methox piperazino-	2.37 D 4-(3-Methoxyphenyl)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-Phenyl-piperazino- butanoyl-	ı <u>y</u> 1)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-NH2	4-Phenyl- butanoyl-	44		Dihydre (M+H) <sup>+</sup>	Dihydrobromid, amorp] (M+H) + = 785/787/789	Dihydrobromid, amorph (M+H) + = 785/787/789

	Schmelzpunkt: 170-175°C	Schmelzpunkt des Dihydrobromids: ab 70°C (M+H) <sup>+</sup> = 755/757/759	Schmelzpunkt: 206-208°C	Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 220-224°C	Schmelzpunkt: 150-153°C
R <sub>5</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	3-Phenyl- propionyl-	3-Phenyl- propionyl-	3-Phenyl- propionyl-
ж3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- propionyl	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ 3-Phenyl- propionyl-
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	4-Phenyl- piperazino-	4-Phenyl- piperazino-	Amino-	Amino-	Ami no-
*	Q	Q	п	ī	Q
Bei- spiel	1.38 D	2.38 D	1.39 E	2.39 L	1.40 D

2.40 D Amino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- 1.41 L Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- 2.41 L Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- propionyl- 1.42 D Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- propionyl- 2.42 D Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- propionyl- propionyl- 1.43 L Diethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl-	, <sub>K</sub> 5	
Amino (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Ethylamino (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		
Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph RWert: 0,5 (DC, 1)
Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ  Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Diethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,8 (DC, 3)
Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ  Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Diethylamino(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Schwelzpunkt des Hydrochlo- rids: 235-238°C (Zers.)
Ethylamino(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Diethylamino(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt: 245-248°C
Diethylamino(CH,)4-NHZ	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt des Hydrochlo- rids: 268-274°C
	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt; 117-119°C

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R3	R <sub>5</sub>	
2.43 L	ä	Diethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,2 (DC, 1)
1.44	Q	Diethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt: 115-118°C
2.44 D	Д	Di <b>ethylam</b> ino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,2 (DC, 1)
1.45 L	ы	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt: 235-238°C
2.45	ri l	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: 240-243°C
1.46	Ω	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	Schmelzpunkt: 232-234°C

55	ю .		55	50	45	10	35	30	25	20	15	10	5
	Bei- spiel	*		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		æ.		R <sub>S</sub>			4		
1	2.46 D	Q		2—Phenylethyl— amino—	:hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-NH2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Phenyl- propionyl-	1- y1-		Hydroc (M+H) <sup>+</sup>	Hydrochlord, amorph (M+H) + = 700/702/704	amorph 702/704
1	1.47 L	н		2-Phenylethyl- amino-	.hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	ZHN-	4-Phenyl- butanoyl-	-1-		amorph R <sub>f</sub> -Wer	amorph R <sub>£</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)	(bC, 1)
	2.47 L	ы		2-Phenylethyl- amino-	hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2	4-Phenyl- butanoyl-	1		Schaum R <sub>f</sub> -Wert	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,2 (DC, 2)	(DC, 2)
	1.48 D	Д		2-Phenylethyl- amino	hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	44		Schaum R <sub>f</sub> -Wer	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)	(DC, 2)
	2.48 D	Ω	,, ,,	2-Phenylethyl- amino-	hy1-	$-(cH_2)_4$ $-nH_2$	NH2	4-Phenyl- butanoyl-	7 7		Schmel bromid R <sub>f</sub> -Wer	Schmelzpunkt des Hyd bromids: 65-67°C R <sub>E</sub> -Wert: 0,2 (DC, 2)	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 65-67°C R <sub>E</sub> -Wert: 0,2 (DC, 2)

1.50 D		κ ε	ഗ 4	
2.50 D	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 205-207°C
	2-Phenylethyl- amino-	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: ab 235°C R <sub>E</sub> -Wert: 0,3 (DC, 3)
1.51 D	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Cyclohexyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 205-207°C
2.51 D	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Cyclohexyl- butanoyl-	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 225-228°C
1.52 D	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	Phenylacetyl-	Schmelzpunkt: 225-230°C
2.52 D	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> Phenylacetyl-	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: 230-235°C

60		55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
Bei- spiel	*		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		ж 3		R 5					
1.53	Q		2-Phenylethyl- amino-	hyl-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	n-Pentanoy1-	anoy1-		Schmelz	punkt:	Schmelzpunkt: 232-238°C
2.53	Ω Ω		2-Phenylethyl- amino-	hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2	n-Pentanoyl-	anoyl-		Hydrobr (M+H) +	Hydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 652/654/656	morph 554/656
1.54	1.54 D		2-Phenylethyl- amino-	hy1-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	1	n-Decanoyl-	10Y1-		Schaum R <sub>E</sub> -Wert	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	(DC, 1)
2.54	0		2-Phenylethyl- amino-	hyl-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	n-Decanoyl-	noy1-		Hydrobromid (M+H) + = 72:	Hydrobromid (M+H) <sup>+</sup> = 722/724/726	124/726
1.55	Q 9		2-Phenylethyl- amino-	hyl-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-NHZ	5-Cyclohexyl- pentanoyl-	ohexyl- oyl-		Schmelz	spunkt:	Schmelzpunkt: 118-120°C
2.55	Q		2-Phenylethyl- amino-	hyl-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-NH2	5-Cyclohexyl- pentanoyl-	ohexyl- oyl-		Schmelz	Schmelzpunkt des Hy bromids: 205-208°C	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 205-208°C

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	e <sup>c</sup> .	R5	
1.56 D	Ω	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Piperidino- propionyl-	Schmelzpunkt: 135-137°C
2.56 D	Q	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 3-Piperidino- propionyl-	Schmelzpunkt des Di- hydrobromids: ab 108°C (M+H) <sup>+</sup> = 707/709/711
1.57 D	Ω	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-(4-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)
2.57	Ω	2-Phenylethyl- amino-	$-(CH_2)_4$ -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-(4-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 744/746/748
1.58	Ω	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-(2-Methoxyphe- nyl)-propionyl-	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)

5		morph 32/734	DC, 1)	umorph 146/748	Schmelzpunkt: 130-134°C	116/718	Schmelzpunkt: 155-158°C
10		Hydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 730/732/734	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	Hydrobromid, amorph (M+H) + 744/746/748	lzpunkt:	Hydrochlorid (M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718	lzpunkt:
15		Hydro (M+H)	Schaum R <sub>f</sub> -Wer	Hydro (M+H)	Schme	Hydro (M+H)	Schme
20		yphe- nyl-	yphe- yl-	yphe- y1-			
25		3-(2-Methoxyphe- nyl)-propionyl-	4-(2-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	4-(2-Methoxyphe- nyl)-butanoyl-	3-Phenyl- propionyl-	3-Phenyl- propionyl-	3-Phenyl- propionyl-
30	R S	3-	4- ny		3-		3- pr
35	R <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ
40							
45		ethyl-	ethy1-	ethyl-	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-
50	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2 <b>-Pheny</b> lethyl- amino-	N-(2-Phenyle methylamino-	N-(2-Phenyle methylamino-	N-(2-Phenyle methylamino-
55							
	*	Ω	Ω	Q	1	ы	Ω
60	Bei- spiel	2.58	1.59 D	2.59 D	1.60 L	2.60 L	1.61 D
65	1						

Bei-	*	$-N(R_1R_2)$	R <sub>3</sub>	RS	
spiel					
2.61 D	Q	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 714/716/718
1.62	Q	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 4)
2.62 D	Д	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 728/730/732
1.63 D	Ω	N-(2-Phenylethyl)- ethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.63 D	Ω	N-(2-Phenylethyl)- ethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 728/730/732
1.64 D	Q	N-(2-Phenylethyl)- propylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)

	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
1	Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )			R <sub>3</sub>	8 2 E					
1	2.64	Д	N-(2-Phenyle propylamino-	N-(2-Phenylethyl)- propylamino-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		3-Phenyl- propionyl-		Hydroc (M+H) <sup>+</sup>	Hydrochlorid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 743/745/747	amorph 745/747
1	1.65 D	Д	Benzylamino-	-ou-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ		3-Phenyl- propionyl-		amorph R <sub>f</sub> -Wer	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)	(DC, 1)
1	2.65	Ω	Benzylamino-	-ou		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		3-Phenyl- propionyl-		Hydroc (M+H)	Hydrochlorid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 685/687/689	amorph 687/689
	1.66 D	Ω	N-Benzyl-methyl- amino-	-methyl-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ		3-Phenyl- propionyl-		amorph R <sub>£</sub> -Wer	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)	(DC, 1)
	2.66	e e	N-Benzyl-methyl- amino-	-methyl-		$-(c_{H_2})_{4}^{-NH_2}$		3-Phenyl- propionyl-		Hydroc (M+H)	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 712/714/716	amorph 714/716
1	1.67 D	Д	3-Phenyl-propyl- amino-	-propyl-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ		3-Phenyl- propionyl-		amorph R <sub>f</sub> -Wer	amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)	(DC, 1)

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>3</sub>	R5	
2.67	Q	3-Phenyl-propyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 714/716/718
1.68	Ω	N-(3-Phenyl-pro- pyl)-methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	amorph R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.68 D	۵	N-(3-Phenyl-pro- pyl)-methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + = 728/730/732
1.69 D	Q	N-(3-Phenyl-pro- pyl)-ethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.69	۵	N-(3-Phenyl-pro- pyl)-ethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 728/730/732
1.70	Ω	2-Cyclohexyl- ethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1)
		The same of the sa		And the second name of the secon	

65	m m					
60	Bei- spiel	2.70 D	1.71 D	2.71 D	1.72 D	2.72 D
	*	Q	۵	Д	Ω	Ω
55						•
50	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	2-Cyclohexyl- ethylamino-	4-Phenyl- butylamino-	4-Phenyl- butylamino-	2-(2-Pyridyl)- ethylamino-	2-(2-Pyridyl)- ethylamino-
45		- 1.	1	ı	y1)- -	yl)-
40						
35	R3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>
30	R <sub>5</sub>					4-j
25		4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl-butanoyl-
20						
15		amorph R <sub>f</sub> -Wer	Schaum R <sub>f</sub> -Wer	Hydrob (M+H) <sup>+</sup>	Schmel	Schmel
10		t: 0,3	t: 0,5	Hydrobromid, Schaum (M+H) + 742/744/74	zpunkt:	zpunkt:
5		amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 3)	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 2)	Hydrobromid, Schaum (M+H) <sup>+</sup> = 742/744/746	Schmelzpunkt: 187-190°	Schmelzpunkt: 165-169°

Bei- spiel		1			
1.73 D	Δ.	N-[2-(4-Pyridyl-methylamino)-ethyl]-methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 892/894/896
2.73 D	Ω	N-[2-(4-Pyridy1-methylamino)-ethyl]-methylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 798/800/802
1.74 D	Δ	3-Aminocarbonyl- propyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 210-212°C
2.74 D	Q	3-Aminocarbonyl- propyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, Schaum (M+H) + = 695/697/699

65	60		55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	
	Bei- spiel	*		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )			R3		R <sub>5</sub>				
	1.75 D	Q		4-Aminocarbonyl- butyl-amino-	:bony.1-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ		4-Phenyl- butanoyl-		Schme	Schmelzpunkt: 195-197°C	195
	2.75 D	Q		4-Aminocarbonyl- butyl-amino-	:bony1- 10-		$-(CH_2)_4$ -NH <sub>2</sub> 4-Phenyl-butanoyl-	`	4-Phenyl- butanoyl-		Hydro (M+H)	Hydrobromid, Schaum (M+H) + = 709/711/713	Sche 711/
	1.76 D	Q		2-(Diethylamino- carbonyl)-ethyl- amino-	lamino- -ethyl-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ		4-Pheny1- butanoy1-		Schme R <sub>f</sub> -We	Schmelzpunkt: ab 135°C R <sub>£</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1)	ab (DC,
	2.76 D	Д		2-(Diethylamino- carbonyl)-ethyl- amino-	lamino- -ethyl-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		4-Phenyl- butanoyl-		Hydro (M+H)	Hydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 723/725/727	amo)

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>3</sub>	N N	
d 77.1	Д	2-Diethylamino- ethyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 105-110°C
2.77 D	۵	2-Diethylamino- ethyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Dihydrobromid, Schaum (M+H) + = 709/711/713
1.78	Q	4-Aminocarbonyl- 2-(4-chlorphenyl)- butyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 197-200°C
2.78 D	Q	4-Aminocarbonyl- 2-(4-chlorphenyl)- butyl-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) = 806/808/810
1.79 D	ρ	4-Pyridylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schaum R <sub>£</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)

65	60		55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
	Bei- spiel	*		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		ag.	8	R S					
	2.79	Ω		4-Pyridylamino-	amino-	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-P	4-Phenyl- butanoyl-		Dihydı (M+H)	Dihydrobromid, amorph (M+H) + = 687/689/691	amorph 89/691
	1.80	Ω		3-Pyridylamino-	amino-	'	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-P	4-Phenyl- butanoyl-		Schme	Schmelzpunkt: 210-215°C	210-215°C
	2.80	Ω		3-Pyridylamino-	amino-	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	l	4-Phenyl- butanoyl-		Dihydı (M+H)	Dihydrobromid, amorph (M+H) + = 687/689/691	amorph 89/691
	1.81	Ω		Anilino-		'	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-P	4-Phenyl- butanoyl-		Schme	Schmelzpunkt: 206-215°C	206-215°C
	2.81	Ω		Anilino-		,	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-P	4-Phenyl- butanoyl-		Schme	Schmelzpunkt des Mydro- bromids: 192-196°C	es Hydro-
	1.82 D	Ω		4-Methoxyphenyl- amino-	pheny1-	i	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-P	4-Phenyl- butanoyl-		Schme	Schmelzpunkt: 225-228°C	225-228°C

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	E.	R <sub>5</sub>	
2.82	О	4-Methoxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 716/718/720
1.83	Ω	2-Methoxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 192-195°C
2.83	Ω	2-Methoxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 716/718/720
1.84 D	Ω	3-Methoxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 188-190°C
2.84	Д	3-Methoxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 716/718/720
1.85	Ω	Benzylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 194-199°C

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		ag.	8	α S				
2.85	۵	Benzylamino-	-00	1	-(сн <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -ин <sub>2</sub>	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelz bromids	Schmelzpunkt des H bromids: 125-128°C	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 125-128°C
1,86 D	Q	2-Methoxybenzyl- amino-	oenzy1-	1	-(сн <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -мнz	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelz R <sub>f</sub> -Wert	: 0,7	Schmelzpunkt: 208-216°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1)
2.86 D	Д	2-Methoxybenzyl- amino-	oenzyl-	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobı (M+H) <sup>+</sup>	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 730/732/73	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 730/732/734
1.87 D	Q	3-Methoxybenzyl- amino-	oenzyl-	'	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelz	rpunkt:	Schmelzpunkt: 193-198°C
2.87 D	Q	3-Methoxybenzyl- amino-	Jenzyl-	'	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelz bromide	Schmelzpunkt des H bromids: 168-170°C	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 168-170°C
1.88 D	Ω	2,3-Dimethoxy- benzylamino-	10 <b>xy</b> -	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Ph buta	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelz	:punkt:	Schmelzpunkt: 192-198°C

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>3</sub>	R <sub>S</sub>	
2.88	Q	2,3-Dimethoxy- benzylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hybrobromid, amorph (M+H) + = 760/762/764
1.89 D	Д	4-Hydroxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 210-212°C
2.89 D	О	4-Hydroxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 702/704/706
1.90	Ω	3-Hydroxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 208-210°C
2.90 D	Д	3-Hydroxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + 702/704/706
1.91 D	Ω	2-Hydroxyphenyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 168-170°C

-8(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) 2-Hydroxyphenyl- amino- 2-(2-Methoxyphenyl)- ethylamino- 2-(2-Methoxyphenyl)-
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bei-	*	$-N(R_1R_2)$	R 3	R S	
1.94	Д	N-(2-Phenylethyl)- N-(3-aminocarbonyl- propyl)-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 187-200°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)
2.94	Ω	2.94 D N-(2-Phenylethyl)- N-(3-aminocarbonyl- propyl)-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) = 799/801/803
1.95	Д	N-(2-Phenylethyl)- N-(4-aminocarbonyl- butyl)-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 947/951/953
2.95	Ω	2.95 D N-(2-Phenylethyl)- N-(4-aminocarbonyl- butyl)-amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + 813/815/817
1.96	Ω	1.96 D 2-Phenylethylamino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHZ	4-Phenyl- butanoyl-	Schmelzpunkt: 210-215°C

65	60		55		50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
1	Bei- spiel		*	Ÿ	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )			r <sub>3</sub>	p#	R <sub>5</sub>				
	2.96	- -	Д	7	2-Phenylethylamino-	ylamino-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	- <del>4</del>	4-Phenyl- butanoyl-		Schmel	Schmelzpunkt des Hy bromids: 233-235°C	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 233-235°C
	1.9	1.97 D	۵	F and	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	ethy1)- -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	Be	Benzoyl-		amorph M <sup>+</sup> = 8;	amorph M <sup>+</sup> = 820/822/824	324
1	2.97		Q	ne inet	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	ethyl)- -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>		Benzoyl-		amorph M <sup>+</sup> = 61	amorph M <sup>+</sup> = 686/688/690	069
E U	1.98		۵	met.	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	ethy1)-	ľ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	4- as	4-Biphenyl- carbonyl-		amorph M <sup>+</sup> = 89	amorph M <sup>+</sup> = 896/898/900	006
	2.98		Q	met	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	ethyl)- -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub> 4-Biphenyl- carbonyl-	4 D	4-Biphenyl- carbonyl-		Schmel	zpunkt:	Schmelzpunkt: 184-187°C
	1.99		Ω	N-(	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	ethyl)- -		-(ch <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -nHz	N Ca	Naphthyl-2- carbonyl-		Schmel: (M+H) <sup>+</sup>	Schmelzpunkt: 144-14 (M+H) <sup>+</sup> = 870/872/874	Schmelzpunkt: 144-146°C (M+H) <sup>+</sup> = 870/872/874

	1		-		
2.99	Q	N-(2-Phenylethyl)- methylamino-	)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> Naphthyl-2- carbonyl-	amorph (M+H) + = 776/778/800
1.10	1.100 D	L-Phe-OBt	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHz	HZ 4-Phenyl- butanoyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,8 (DC, 6)
2.100 D	Q 0	L-Phe-OEt	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	1 <sub>2</sub> 4-Phenyl- butanoyl-	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 786/788/790
Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	E 3	ی ور ز	
1.49	'n	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHZ	3-Phenyl- propionyl-	amorph R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.49	п	2-Phenylethyl- amino-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + = 714/716/718
64	5.				

DE 42 43 858 A1

Tabelle 2  $(X = 0, R_{-} = -(CH_{-}), -NHZ, \text{ und } R_{-} = H)$ 

	Schmelzpunkt: ab 223°C R <sub>E</sub> -Wert: 0,4 (DC, 2)	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 148-150°C	R <sub>f</sub> -Wert; 0,6 (DC, 2)	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 195-197°C	Schmelzpunkt: 213-215°C	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 220-222°C
$_{1}^{2}$	82	н	22	Ħ	12	Ħ
ra O	2-Methyl-pro- propyl-	2-Methyl-pro- propyl-	Pheny1-	Pheny1-	Pheny1-	Pheny1-
R S	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Phenyl-
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-
*	Ω	Ω	д	ŭ	Q	Ω
Bei- spiel	1,101	2.101	1,102	2.102	1.103	2,103

Bei- spiel		-N(K <sub>1</sub> K <sub>2</sub> )	м го	, Ke	$\mathbf{z_1}$	
1.104	Q	2-Phenylethyl- amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Benzyl-	ы	Schmelzpunkt: ab 224°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 2)
2.104	О	2-Phenylethyl- amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Benzyl-	н	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: ab 105°C (M+H) <sup>†</sup> = 543
1.106	Ω	2-Phenylethyl- amino-	4-Cyclohex- yl-butanoyl-	Benzyl-	N	Schmelzpunkt: 120-125°C
2.106	Ω	2-Phenylethyl- amino-	4-Cyclohex- yl-butanoyl-	Benzyl-	Ħ	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 172-175°C
1.107	Ω	2-Phenylethyl- amino-	Isobutoxy- carbonyl-	Benzyl-	22	Schmelzpunkt: 168-170°C

0										
Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R S		R e		z <sub>1</sub>		
2.107	Q	2-Phenylethyl- amino-	thy1-	Isobutoxy- carbonyl-	toxy- nyl-	Benzyl-		ш	Hydrobromid, (M+H) + = 497	Hydrobromid, amorph (M+H) + 497
1.108	ы	2-Phenylethyl- amino-	thy1-	4-Phenyl- butanoyl-	1y1- 1y1-	2-Phenyl- ethyl-	r1-	ю	Schaum R <sub>f</sub> -Wert:	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)
2.108	ы	2-Phenylethyl- amino-	thyl-	4-Phenyl- butanoyl-	1y1- 1y1-	2-Phenyl- ethyl-	r1-	æ	Schmelzp bromids:	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 195-197°C
1.109	Q	2-Phenylethyl- amino-	thy1-	4-Phenyl- butanoyl-	1 <b>y1</b> - 1y1-	2-Phenyl- ethyl-	r1-	ы	Schmelzp	Schmelzpunkt: 175-178°C
2.109	Q	2-Phenylethyl- amino-	thy1-	4-Phenyl- butanoyl-	1y1- 0y1-	2-Phenyl- ethyl-	ŗ1-	н	Schmelzp bromids:	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: 173-175°C
1.110	Ω	2-Phenylethyl- amino-	thyl-	4-Phenyl- butanoyl-	1y1- 1y1-	4-Methoxy- benzyl-	- yzo	ы	amorph R <sub>f</sub> -Wert:	amorph R <sub>F</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	ic e	R <sub>6</sub>	$\mathbf{z_1}$	
2.110	۵	2-Phenylethyl- amino-	4-Phenyl- butanoyl-	4-Methoxy- benzyl-	Ħ	Hydrobromid, amorph (M+H) + 573
1.111 D	Q	2-Phenylethyl- amino-	3-(2-Meth- oxy-phenyl)- propionyl-	4-Methoxy- benzyl-	83	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.111 D	Ф	2-Phenylethyl- amino-	3-(2-Meth- 4-Metho oxy-phenyl)- benzyl- propionyl-	4-Methoxy- benzyl-	=	Hydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 589
1.112	Q	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	3-Phenyl- propionyl-	4-Methoxy- benzyl-	2	amorph (M+) <sup>+</sup> = 937

50	55	50	15	10	5	15		0 .			5
Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R		в <sub>6</sub>		$\mathbf{z}_{1}$			
2.112	D	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	1)-	3-Phenyl- propionyl-		4-Methoxy- benzyl-		н	Hydrobromid, amorph (M+H) + 631	mid, am : 631	orph
1.113	а	4-(2-Pyridyl)- piperazino-	-51	4-Phenyl- butanoyl-		4-Methoxy- benzyl-		87	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)	0,3 (D	c, 1)
2.113	Ω	4-(2-Pyridy1)- piperazino-	-(1	4-Phenyl- butanoyl-		4-Methoxy- benzyl-		m	Trihydrobromid, amorph (M+H) + = 615	bromiđ, 615	amorp
1.114	ч	2-Phenyl- ethyl-amino-		4-Phenyl- butanoyl-		3,4-Dimethoxy- benzyl-	- XX	12	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)	0,5 (D	c, 1)
2.114	ᅿ	2-Phenyl- ethyl-amino-		4-Phenyl- butanoyl-		3,4-Dimethoxy-benzyl-	xy-	Ħ	<pre>Hydrobromid, amorph (M+H) + = 603</pre>	mid, am	orph

Bei- spiel		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R S	ж <sub>б</sub>	$\mathbf{z}_{\mathbf{J}}$	
1.115 L	н	2-Pheny1- ethy1-amino-	2-(2-Meth- 3,4-Dim oxy-phenyl)- benzyl- propionyl-	3,4-Dimethoxy- benzyl-	ы	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
2.115 L	ı	2-Phenyl- ethyl-amino-	2-(2-Meth- 3,4-Dim oxy-phenyl)- benzyl- propionyl-	3,4-Dimethoxy- benzyl-	ж	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 619
1.116	ı	4-(2-Pyridyl)- 2-(2-Meth- piperazino- oxy-phenyl) propionyl-	2-(2-Meth- oxy-phenyl)- propionyl-	3,4-Dimethoxy- benzyl-	N	Schaum $R_{\underline{f}}-Wert: 0,4 \ (DC, 1)$
2.116	ы	4-(2-Pyridyl)- 2-(2-Meth- piperazino- oxy-phenyl) propionyl-	2-(2-Meth- oxy-phenyl)- propionyl-	3,4-Dimethoxy- benzyl-	н	Trihydrobromid, amorph (M+H) + = 661

225 25 330 340	$R_{5}$ $R_{6}$ $Z_{1}$	3-Phenyl- 3,4-Dimethoxy- Z propionyl- benzyl-	3-Phenyl- 3,4-Dimethoxy- H propionyl- benzyl-	3-Phenyl- 3,5-Dibrom- Z propionyl- 4-hydroxy- benzyl-	3-Phenyl- 3,5-Dibrom- H propionyl- 4-hydroxy- benzyl-	4-Phenyl- 3-Indolyl- Z butanoyl- methyl-
45 50 55	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	4-(2-Pyridyl)- piperazino-	4-(2-Pyridyl)- piperazino-	4-Phenyl- butyl-amino-	4-Phenyl- butyl-amino-	2-Phenyl- ethyl-amino-
25	*	ч	п	Ω	Δ.	Д
60	Bei- *	1.117 L	2.117 L	1.118 D	2.118 D	1,119 D

-outme

spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R Si	g g	z,	
2.119	Q	2-Phenyl- ethyl-amino-	4-Phenyl- butanoyl-	3-Indolyl- methyl-	m	Schmelzpunkt: 112-115°C
1,120	Ω	2-Phenyl- · ethyl-amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Imidazol-5-yl- methyl-	ы	Schmelzpunkt: 143-145°C
2,120	Ω	2-Phenyl- ethyl-amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Imidazol-5-yl- methyl-	Ħ	Schmelzpunkt des Dibydro- bromids: ab 225°C (Zers.) (M+H) + = 533
abelle	2a (X	Taballa 2a (X = 0. B <sub>3</sub> = -(Gb <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -HHz, und B <sub>4</sub> = Gb <sub>2</sub> )	NHZ <sub>1</sub> und R <sub>4</sub> ==	сн <sub>3</sub> ).		
Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>5</sub>	9 <sub>21</sub>	r <sub>2</sub>	
1.105	Q	2-Phenylethyl- amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Benzyl-	ы	Öl (M+H) <sup>†</sup> = 691
2.105	Q	2-Phenylethyl- amino-	4-Phenyl- butanoyl-	Benzyl-	ш	Hydrochlorid, Schaum (M+H) + = 557

Tabelle 3

 $(X=O,-NR_1R_2=Phenyl-(CH_2)_y-NH-,R_3=Z_1NH-(CH_2)_x-,R_4=H,R_5=4-Phenylbutanoyl und A=1,2-Cyclopentylen-)$ 

Bei-	*	z,	У	
spiel				
1.121	L	z	2	Öl, R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 2)
2.121	L	н	2	Hydrochlorid, Schaum
				$(M+H)^{+} = 493$
1.122	D	z	2	Schaum, R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 2)
2.122	D	н	2	Hydrobromid, Schaum
				$(M+H)^+ = 493$
1.123	L	z	4	Öl, R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)
2.123	L	н	4	Hydrobromid, Schaum
***************************************				(M+H) <sup>+</sup> = 521
1.124	D	z	4	Ö1, R <sub>f</sub> -Wert: 0,7 (DC, 2)
2.124	D	H	4	Hydrobromid, Schaum
				$(M+H)^{+} = 521$

Tabelle 4

(X = 0,  $-NR_1R_2$  = 4-{2-Methoxy-phenyl}-piperazino-,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-Phenylbutanoyl-,  $R_6$  = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl-) und \* = D-Konfiguration

Bei- spiel	R <sub>3</sub>	
1.125	н	amorph, R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 715/717/719
1.126	Isopropyl-	Schmelzpunkt: 72-76°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1)
		$(M+H)^+ = 770/772/774$
1.127	Benzyl-	Schmelzpunkt: 84-88°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,5 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 805/807/809
	1.125 1.126	1.125 H 1.126 Isopropyl-

# Reaktionsschema der Beispiele 3 und 4

 $(X = O, -NR_1R_2 = 4-Phenylbutylamino, R_4 = H, R_5 = 4-Biphenylmethyl, R_6 = 4-Amino-3,5-dibrombenzylmethyl, R_6 = 4-Amino-3,5-dibrombenzylmethyl, R_7 = 4-Phenylbutylamino, R_8 = 4-Phenylbutylamino, R_8 = 4-Biphenylmethyl, R_9 = 4-Amino-3,5-dibrombenzylmethyl, R_9 = 4-Amino-3,5-dibrombenzylmeth$ und \* = D-Konfiguration)

10

20

25

35

#### Beispiel 3

# Herstellung der Verbindung (9)

# a) Herstellung der Verbindung (8)

1. Zu einer Lösung von 202,6 g (0,53 Mol) Boc-L-Lys(Z)-OH in 1,5 l trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -15°C unter Rühren 53,9 g (0,53 Mol) N-Methyl-morpholin und anschließend portionsweise 74,2 g (0,53 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 30 Minuten bei - 15°C. Hiernach versetzt man unter weiterem Rühren bei -15°C mit 79,5 g (0,53 Mol) 4-Phenylbutylamin und rührt weitere 2 Stunden bei -15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält so 270 g eines Öles, das für weitere Umsetzung ausreichend rein ist. Ausbeute: quantitativ.-Rr-Wert: 0,8 (DC, 1).

2. 270 g (0.53 Mol) der unter 1. erhaltenen Verbindung werden in 500 ml Methylenchlorid und 400 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck 50 zur Trockne eingeengt und der ölige Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Es verbleiben 215 g eines fast farblosen Öles, das für weitere Umsetzungen ausreichend rein ist. Ausbeute: quantitativ.

Rf-Wert: 0,3 (DC, 1).

3. Zu einer Lösung von 80 g (0,183 Mol) Boc-(4-Amino-3,5-dibrom)-D-phe-OH in 1,5 l trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -15°C und unter Rühren 18,4 g (0,183 Mol) N-Methyl-morpholin und anschließend portionsweise 26,2 g (0,183 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei -15°C. Hiernach versetzt man mit 75,1 g (0,183 Mol) der unter 2. erhaltenen Verbindung und rührt weitere 2 Stunden bei - 15°C. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 5% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate, Waschen mit Äther und Trocknen verbleiben 80 g einer farblosen Substanz (52,6% der Theorie). Schmelzpunkt: 163-165°C.

4. 80 g (0,096 Mol) der unter 3. erhaltenen Verbindung werden in 1000 ml Methylenchlorid und 500 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem

Druck zur Trockne eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatdsung verteilt. Die Methylenchlorid-Lösung wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 69 g (97,8%) einer farblosen Substanz.

5 Schmelzpunkt 148-150°C.

#### b. Herstellung der Verbindung (9)

5.5 g (0,0075 Mol) der Verbindung (8) werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Röhren gibt man bei Raumermeatur 46 g (0,07 Mol) 4-Bilbenvjaldehyd zu und fügt unter weiterem Röhren üthanolische Saltaklure zu bis ein pH-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 1.5 g (0,02 Mol) Natriumcyanbortydrid zugegeben. Man rühtr weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach diesez Zelt ist laut Dt Ovollständiger Umsatz erreicht. Die Lösung wird eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser vertielt. Die Essigester-Phase wird abgertennt, über Natriumsallfa getrocken tund unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Ausbeute: 6,6 g (97,8% der Theorie) einer farbiosen Substanz.

Schmelzpunkt ab 70°C.

Rr-Wert: 0.6 (DC, 1).

20

Analog werden die Verbindungen 3.1 bis 3.16 der Tabelle 5a hergestellt.

#### Beispiel 4

# Herstellung der Verbindung (10)

25 5.6 g (0,005 Mol) der Verbindung (9) werden in einer Mischung aus 60 ml einer 33%igen Bromwasserstofffsung im Eisessig, 18 ml Eisessig und 2 ml Anisol gelös. Nach zistindigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung auf Äther gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Essigester/Wasser gelöst und die wälfrige Phase mit 2N NoPf auf pH 12 eingestellt. Nach erschöpfender Etzträktion der wälfrigen Phase mit Essigester werden die Essigester-Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend mit äthanolischer Salzsäure bis pH 3 angesäuert. Die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der verblebende Rückstand wird mit Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält so 4,5 g (94,5% der Theorie) eines frablosen Monolydrochlorids.

Schmelzpunkt: sintern ab 70°C, Re-Wert: 0.2 (DC, 1).

35 Massenspektrum: (M+H)+ = 762/764/766.

Analog werden die Verbindungen 4.1 bis 4.10 der Tabelle 5a hergestellt.

#### Beispiel 5

40 Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $-NR_1R_2 = 4$ -Phenylbutylamino,  $R_3 = 4$ -Aminobutyl,  $R_4$  und  $R_5 = 2$ -Phenylethyl,  $R_6 = Methyl und^* = D$ -Konfiguration ist

Eine Lösung von 4 g (0,0068 Mol) der Verbindung des Beispiels 3.11 (siehe Tabelle 5) in 150 ml Methanol und
11 altherischer Satzsäure wird in Gegenwart von 0.5 g Palladium auf Kohle (10%ig) bei einem Wasserstoff25 Druck von 5 bar bei Raumtemperatur bis zur beendeten Wasserstoff-Aufhanhe hydriert. Nach Abführieren des
Katalysators wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Man erhält so 3,1 g (99%
der Theorie) eines farblosen Schaumes eines Monohydrochlorids.

Berechnet:

C 66,30, H 8,45, N 11,446, Cl 7,25;

Gefunden:

55

C 66,52, H 8,14, N 10,06, C17,28.

Analog werden die Verbindungen 5.1 bis 5.5 in der folgenden Tabelle 5a hergestellt:

Tabelle 5a (X = 0,  $R_4$  = H,  $R_3$  = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHZ<sub>1</sub>)

	Schmelzpunkt: 124-126°C	id, Schaum 2/674/676	3 (DC, 2)	Schmelzpunkt des Dihydro- bromids: 95-100°C (M+H) <sup>+</sup> = 686/688/690	6 (DC, 2)
	Schmelzpunk	Dihydrobromid, Schaum (M+H) + = 672/674/676	R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 2)	Schmelzpunkt des Din bromids: 95-100°C (M+H) <sup>+</sup> = 686/688/690	R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 2)
$\mathbf{z_1}$	ы	H	И	Ħ	12
в <sup>6</sup>	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	4-Amino-3,5-di-
R	2-Phenyl- ethyl-	2-Phenyl- ethyl-	3-Phenyl- propyl-	3-Phenyl- propyl-	4-Phenyl-
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl- amino-	2-Phenylethyl-
*	Ω	Δ	Q	Δ .	Ω
Bei- spiel	3.1	4.1	3.2	4.2	65.

Spie		60	55	50	45	40	35'	30	25	20	15	10	5
D 2-Phenylethyl- 4-Phenyl- 4-Amino-3,5-di- H amino- butyl- brombenzyl- amino- boctyl- 4-Amino-3,5-di- Z amino- brombenzyl- amino- D 2-Phenylethyl- n-Octyl- 4-Amino-3,5-di- H amino- brombenzyl- H amino- propyl- brombenzyl- Z amino- propyl- A-Amino-3,5-di- Z amino- propyl- H-Amino-3,5-di- H amino- propyl- A-Amino-3,5-di- H amino- propyl- H-Amino-3,5-di- H	Bei-	. 7	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R5		R <sub>6</sub>		$\mathbf{z_1}$			
D 2-Phenylethyl- n-Octyl- 4-Amino-3,5-di- Z amino-	£.3		Q	2-Phenyleth amino-	y1-	4-Phenyl- butyl-	4 0	-Amino-3,	5-di-	Ħ	Schmelzg bromids: (M+H) + =	unkt des ab 100'	s Dihydro °C 2/704
D 2-Phenylethyl- n-Octyl- 4-Amino-3,5-di- H amino-  D 4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- A-Amino-3,5-di- Z amino- propyl- brombenzyl- D 4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 4-Amino-3,5-di- Z amino- propyl- hrombenzyl- H amino- propyl- brombenzyl- H	4.6		Q	2-Phenyleth amino-	.y.l	n-Octyl-	4 1	-Amino-3,	5-di-	ы	R <sub>f</sub> -Wert:	0,5 (D	3, 13
D 4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 4-Amino-3,5-di- 2 amino- propyl- brombenzyl- D 4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 4-Amino-3,5-di- H amino- propyl- brombenzyl-	4.4		a	2-Phenyleth amino-	у1-	n-0ctyl-	4 12	l-Amino-3, prombenzyl	5-di- -	н	Schmelzi bromids: (M+H) + =	unkt de: : 200-20: = 680/68:	s Dihydre 3°C 2/684
D 4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 4-Amino-3,5-di- H amino- propyl- brombenzyl-	3.5		Д	4-Phenylbut. amino-	.y1-	3-Phenyl- propyl-	4 11	-Amino-3, prombenzyl	5-đi-	И	R <sub>f</sub> -Wert	a) 2'0 :	c, 1)
	£.5		Д	4-Phenylbut amino-	-1.4.	3-Phenyl- propyl-	4 13	1-Amino-3,	5-di-	×	Schmelz	punkt de s: 215-2	s Hydro-

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>5</sub>	R 6	z <sub>1</sub>	
3.6	Q	4-Phenylbutyl- amino-	4-Hydroxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	ы	Schmelzpunkt: 135-137°C
4.6	Δ .	4-Phenylbutyl- amino-	4-Hydroxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	Ħ	Hydrochlorid (M+H) + = 702/704/706
3.7	Ω	4-Phenylbutyl- amino-	4-Hydroxy- 3,5-dibrom- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	ы.	
4.7	Q	4-Pbenylbutyl- amino-	4-Hydroxy- 3,5-dibrom- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	Ħ	Hydrochlorid R <sub>E</sub> -Wert: 0,7 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 858/60/62/64/66
3.8	a	4-Phenylbutyl- amino-	2,2-Diphe- nyl-ethyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	ы	Schmelzpunkt: 111-113°C

Bei- spiel	*	Ř	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R <sub>S</sub>	B <sub>6</sub>		$\mathbf{z}_{1}$			
8.	Δ	4-Phen	4-Phenylbutyl- amino-		2,2-Diphe- nyl-ethyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	3,5-di- 71-	Ħ	Schmelzr chlorids (M+H) + =	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: ab 160°C (M+H) <sup>+</sup> = 776/778/780	Hydro-
3.9	Δ	4-Phen amino-	4-Phenylbutyl- amino-		3-Phenyloxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	3,5-di- yl-	22			
<b>4.</b> 6.	Д	4-Phen	4-Phenylbutyl- amino-		3-Phenyloxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	3,5-di- 71-	Ħ	Schmelzk chloridk (M+H) + =	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: 147-150°C (M+H) <sup>+</sup> = 778/780/782	s Hydro- 50°C 1/782
3.10	Д	4-(; ny1)	4-(2-Hydroxyphe- nyl)-piperazino-	1 0	3-Phenyloxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzy1-	3,5-di- yl-	z	Schaum (M+H) <sup>+</sup> =	Schaum (M+H) <sup>†</sup> = 941/943/945	3/945
4.10	Ω	4-(: ny1,	4-(2-Hydroxyphe- nyl)-piperazino-	6 6	3-Phenyloxy- benzyl-	4-Amino-3,5-di- brombenzyl-	3,5-di- yl-	æ	Schmelz; bromids: (M+H) <sup>+</sup> =	Schmelzpunkt des Dihydro bromids: 200-205°C (M+H) <sup>+</sup> = 807/809/811	s Dihydr 5°C 9/811

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub> z	$\mathbf{z_1}$	
3.11	Δ	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	Methyl-	z Scł	Schmelzpunkt: 100-102°C
3.12	Ω	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	Benzyl-	Z Scł	Schmelzpunkt: 88°C
5.1	Ω	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	Benzyl-	H Sch	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: 143-145°C
3.13	Д	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	4-Hydroxy-3,5- dibrombenzyl-	z Scl	Schmelzpunkt: 122-125°C
5.2	Ω	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	4-Hydroxy-3,5- dibrombenzyl-	H Scl	Schmelzpunkt des Hydro- chlorids: ab 125°C
3.14	ы	4-Phenylbutyl- amino-	2-Phenyl- ethyl-	3,4-Dimethoxy- benzyl-	Z SCI	Schaum R <sub>E</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1)

	Hydrochlorid, Schaum $R_E$ -Wert: 0,2 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 589	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)	Hydrochlorid, Schaum (M+H) <sup>+</sup> = 568	Schmelzpunkt: 110-112°C	Hydrochlorid, Schaum (M+H) + = 568
	Hydrochlorid, R <sub>E</sub> -Wert: 0,2 (M+H) <sup>+</sup> = 589	Schaum R <sub>f</sub> -Wert:	Hydrochlorid (M+H) + = 568	Schmelzp	Hydrochlorid (M+H) + = 568
r <sub>z</sub>	н	22	ш	и	Ħ
79 E#	3,4-Dimethoxy- benzyl-	3-Indolyl- methyl-	3-Indoly1- methy1-	3-Indolyl- methyl-	3-Indoly1- methy1-
R <sub>5</sub>	2-Phenyl- ethyl-	2-Phenyl- ethyl-	2-Phenyl- ethyl-	2-Phenyl- ethyl-	2-Phenyl- ethyl-
-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	4-Phenylbutyl- amino-	4-Phenylbutyl- amino-	4-Phenylbutyl- amino-	4-Phenylbutyl- amino-	4-Phenylbutyl- amino-
*	ㅂ	ц	ч	Д	Д
Bei- spiel	. s	3.15	5.4	3.16	5.5

#### Reaktionsschema der Beispiele 6 und 7

 $(X = O, -NR_1R_2 = 4-Phenylbutylamino, R_4 und R_5 = 2-Phenylethyl, R_6 = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und * = D-Konfiguration)$ 

 $\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4 - \text{NHZ} \\ \text{H}_2 \text{N} - (\text{HCR}_6) - \text{CO} - \text{NH} - \text{CH} - \text{CO} - (\text{NR}_1 \text{R}_2) \\ & \downarrow \\ & \downarrow \\ & \downarrow \\ (\text{CH}_2)_4 - \text{NHZ} \\ \text{I} \\ & \downarrow \\ (\text{CH}_2)_4 - \text{NHZ} \\ \text{I} \\ & \downarrow \\ (\text{CH}_2)_4 - \text{NHZ} \\ \text{I} \\ & \downarrow \\ (\text{CH}_2)_4 - \text{NHZ} \\ & \downarrow \\ (\text{CH}_2)_4 -$ 

15

25

35

#### Beispiel 6

Herstellung der Verbindung (11), in der  $-NR_1R_2 = 4$ -Phenyl-butylamino,  $R_4$  und  $R_5 = 2$ -Phenylethyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration ist

5.5 g (0.0075 Mol) der Verbindung (8) werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Rühren gibt man 40 bei Raumtemperatur 3 g (0.025 Mol) Phenylacetalehyd zu und fügt unter weiterem Rühren äthanolische Salzsäure zu bis ein pH-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 1,6 g (0.025 Mol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Man rithtr weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit ist alut DC vollständiger Umsatz erreicht. Die Lösung wird eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Waszer vereilt. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, ihrer Natriumställs getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid und Methylenchlorid, das 196 Ahanol enthält, dient. Nach Elndampfen der Eluate verbleiben 2 g (21,3% der Theorie) eines farblosen Festkörpers.

Rr-Wert: 0,2 (DC, 5). Analog wird die Verbindung 6.1 der Tabelle 5b hergestellt.

#### Beispiel 7

# Herstellung der Verbindung (12)

Die Herstellung erfolgt analog Belspiel 4, Indem die Carbobenzoxy-Gruppe in der Verbindung (11) mit Bromwasserstoff/glieseig in Bisseisseig in Gegenwart von Anisol entfernt wird. Ausbeute: 1,5 g/63% der Theorie) als Monohydrochlorid, Schmetpunkt: 180–185°C.

Berechnet: C 58,50, H 6,18, N 8,32, Cl 4,21;

Gefunden: C57,03, H 6,25, N 7,85, Cl 4,31,

. .

Analog wird die Verbindung 7.1 in der folgenden Tabelle 5b hergestellt:

Tabelle 5h  $(X = 0 \text{ und } R) = (CH_{\perp}) - NHZ_{\perp}$ 

-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> ) R <sub>4</sub> und R <sub>5</sub>	4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 3 amino- propyl- r	4-Phenylbutyl- 3-Phenyl- 3 amino- propyl- r
R <sub>6</sub>	3-Indoly1- methy1-	3-Indolyl- methyl-
L <sub>Z</sub>	Z Schmelzpunkt: ab 65°C R <sub>F</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 968/970/972	H Schmelzpunkt des Hydro- chlorids; ab 68°C (M+H) <sup>+</sup> = 832/834/836

#### Beispiel 8

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = O,  $-NR_1R_2 = 2$ -Phenylethylamino,  $R_3 = (2$ -Phenylethyl)<sub>2</sub>N $-(CH_2)$ ,  $-R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl,  $R_5 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = 0-Konfiguration ist.

1.8 g (0.0026 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.48 (isiehe Tabelle I) werden in 70 ml trockenem Methanol gelöst. Ulter Röhren gibt man bei Raumtemperatur 1.4 g (0.006 Mol) Phenylacetaleldyd zu und fügt unter weiterem Rühren äthanolisches Chlorwasserstoft zu bis ein pli-Wert von 3 eingestellt ist. Danach werden 0.4 g (0.006 Mol) Natriumparoborhydrid zugegeben. Man rührt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach dieser Zeit ist aut Dünnachleichtomatogramm vollständiger Umsatz erreicht. Die Desung wird eingeengt und der verbleibende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wird abgetrennt, ber Natriumsulfta getrocknet, und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylen-chlorid, das 3% bzw. 5% Methanol enthält, verwendet wird. Der nach Eindampfen der Eluate verbleibende Festkörper wird mit Ather gewaschen und getrocknet.

Schmelzpunkt: 187—189°C.

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 908/910/912$ .

Reaktionsschema der Beispiele 9 und  $10(R_5 = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl und n = 3 oder 4)$ 

$$\begin{array}{c} & \text{NH}_{2} \\ & \text{CH}_{2} \\ \text{N} \\ & \text{N}$$

20

45

65

Beispiel 9

 $\label{eq:herstellung} \begin{array}{l} \text{Herstellung der Verbindung der Formel I, in der } X=O, -NR_1R_2=\ddot{A} \text{thylamino, } R_3=4\text{-}\text{Guanidino-butyl, } R_4=H, R_5=3\text{-}\text{Phenyl-propionyl, } R_6=4\text{-}\text{Amino-}3,5\text{-}\text{dibrom-benzyl und} \ ^\bullet=D\text{-}\text{Konfiguration ist.} \end{array}$ 

Man läßt eine Lösung von 1,4 g (0,0021 Mol) der Verbindung des Beispiels 242 (eishe Takelle 1),06 ml (0,0042 Mol) Träthfynnin, 22 g (0,011 Mol) 1-Amidino-35-dimebhytynscol-nitrat in 8 ml Wasser und 8 ml Dimethylformamid während 3 Wochen bei Raumtemperatur sehen und dampft danach unter vermindertem Druck zur Trockne. Der verbleibende Rickssand wird nacheniander sorgfättig mit Alber und enthölten die verteilt man zwischen 1N NaOH und Methylenchlorid, das etwa 50% "Monach unter enthält. Des organische Phase wird abgetremt und über Natrumsuffa getrocken. Nachden mit Hilte ost althentischer Salzsäture bis zu einem pH 3 angestoert wurde, wird unter reduziertem Druck zur Trockne dampft. Der verbleibende Rickstand wird durch Sätlenchrontagraphie über Klessfelg gereintigt, wobei its Elutionsmitte Mettylenchlorid verwendet wird, welches 10% Methanol enthält. Nach Eindampfen der Elutat vortleibt ein amorpher Rückstand, der mit einer Mischung aus Äther und Petroläther gewaschen und anschließend getrocknet wird.

Ausbeute: 1.2 g (86,6% der Theorie) als Hvdrochforid.

racobodic. Ale E (esto lo del Tileorie) als riyurociiloriu

Berechnet: C 46,07, H 5,44, N 14,93; Gefunden: C 44,47, H 5,58, N 14,40.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 666/668/670$ .

5

10

45

50

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 9.1 bis 9.11 der Tabelle 6 hergestellt.

### Beispiel 10

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = O, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino, R<sub>3</sub> = 3-Guanidino-propyl, R4 = H, R5 = 4-Phenyl-butanoyl, R6 = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl und \* = D-Konfiguration ist.

Eine Lösung von 1,2 g (0,0015 Mol) der Verbindung Beispiel 2,96 (Tabelle 1), 0,49 g (0,0038 Mol) Triäthylamin und 0,5 g (0,022 Mol) 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol-nitrat in 20 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Dimethylformamid wird 20 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in einer Mischung aus Äthanol und Petroläther im Verhältnis 15 etwa 1 : 1 gelöst. Man dampft diese Lösung erneut unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der so erhaltene ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Methylenchlorid verwendet wird, welches 10% Äthanol enthält. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 0,49 g (32,3% der Theorie) einer schaumigen farblosen Substanz, die 1 Mol Salpetersäure in Form eines Salzes enthält.

20 Berechnet: C49.14, H 5.24, N 13,89, Br 19,81; Gefunden: C48,65, H 5,27, N 13,81, Br 22,85.

25 Massenspektrum: (M+H)+ = 742/744/746.

10

<u>Tabelle 6</u> (X = 0,  $R_4$  = H und  $R_6$  = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl-)

Bei- spiel	*	$-N(R_1R_2)$	E 3	R <sub>5</sub>	
9.1	7	Amino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 638/640/642
9.2	Ω	Amino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + = 638/640/642
9.3	ы	. Ethylamino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + = 666/668/670
9.4	ы	Benzylamino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) = 742/744/746
. 5 . 5	Ω	Benzylamino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + 742/744/746
9.6	ı	N-Methyl-(2-phe- nylethyl)-amino-	4-Guanidino- butyl-	3-Phenyl- propionyl-	Hydrochlorid, amorph (M+H) + = 756/758/760

Bei-	*	$-N(R_1R_2)$	ж 3	R <sub>S</sub>			
spiel							
9.7	Q	N-Methyl-(2-phe-	4-Guanidino-	2-Pheny1-	Hydroch	Hydrochlorid, amorph	lorph
		nylethyl)-amino-	buty1-	propionyl-	- (M+M)	(M+H) <sup>+</sup> = 756/758/760	092/1
9.8	Ω	3-Phenylpropyl-	4-Guanidino-	2-Phenyl-	Hydroch]	Hydrochlorid, amorph	orph
		amino-	butyl-	propionyl-	= <sub>+</sub> (H+W)	= 756/758/760	097/1
6.6	Q	2-Phenylethyl-	4-Guanidino-	4-Phenyl-	Schmelz	Schmelzpunkt des Hydro-	Hydro
		amino-	buty1-	butyry1-	chlorids	chlorids: 135-137°C	17°C
					(M+H) + =	= 756/758/760	09//
9.10	Ω	4-(2-Methoxy-phe-	4-Guanidino-	4-Phenyl-	amorph		
		nyl)-piperazino-	butyl-	butyry1-	(M+H)	= 827/829/831	/831
9.11	D	4-(2-Methoxy-phe-	3-Guanidino-	4-Pheny1-	amorph		
		nyl)-piperazino-	propy1-	butyryl-	(M+H)	= 813/815/817	7187

#### Beispiel 11

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = 0,  $-NR_1R_2 = 4$ -Amidino-piperazino,  $R_3 = NH_2$ — $(CH_2)_1$ — $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $^* = D$ -Konfiguration ist

a) Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X=0,-NR_1R_2=4$ -Amidino-piperazino,  $R_3=NHZ$ — $(CH_2)_4$ — $R_4=H,R_5=4$ -Phenyibutanoyi,  $R_5=4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $^*=D$ -Konfiauration in the second of the second o

Zu einer Lösung von 4.1 g (0,005 Mol) der Verbindung des Beispiels 20.2 (siehe Tabelle 9) in 10 ml Dimethylformanid gibt man 1.1 g (0,006 Mol) S-Athylisothioharnstoff-hydrobromid und 1.3 g (0,012 Mol) Natriumcarbonat und erhitzt diese Mischung während 8 Stunden unter Rühren auf 100°C. Danach wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand nach Verreiben mit Perlöläther und Abdekantieren mittels Satlenchromatographie Über Kisesligel gereinigt, wobel Methylenchlorid, das 10% Methanol und (1,9% konz. Ammoniak und Methylenchlorid, das 10% Methanol und (0,1% konz. Ammoniak enthält, als Elutonsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen der Bluate verhieben 1.3 g (3,01) der Theoriej leien amorphen Substanz.

b) Herstellung der Verbindung der Formel I, in der  $X=0,-NR_1R_2=4$ -Amidino-piperazino,  $R_3=NH_2-(CH_2)_4-$ ,  $R_4=H,R_5=4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6=4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und  $^*=D$ -Konfiguration is the second of the second

0.3 g (0.0004 Mol) der unter a) erhaltenen Verbindung werden in einer Mischung aus 3 ml einer 30%igen Bromwassertsoff-Lösung in Eisessig, 2 ml HBr und 0.5 ml Anisol gelöst. Nach 2ständigem Stehen bei Raumtemperatur giebt man auf Ärber. Der ausgefaltene Festkörper wird abgesaugt, mit Ärber gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0.3 g (88.9% der Theorie) eines amorphen Trihydrobromids.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 721/723/725$ .

#### Beispiel 12

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = 0,  $-NR_1R_2 = 4+(2-Methoxyphenyl)$ -piperazino,  $R_3 = CH$   $3CONH-(CH_2)k-$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4+Phenylbutanoyl$ ,  $R_5 = 4+Amino-3.5-dibrom-benzyl$  und  $^* = D-Konfiguration$  ist

Eine Lösung von 2,5 g (0,0026 Mol) der Verbindung des Beispiels 21 (siehe Tabelle 1), 0,16 g (0,026 Mol) Beisgisture, 0,93 g (0,0029 Mol) 2 (H-Benzortizzol-1-ypl-1,13-atteranethytonoium-hestallucorphosphat (TBTU), 0,4 g (0,0029 Mol) 1-Hydroxy-H-benzortizzol und 0,8 g (0,008 Mol) N-Methylmorpholin in 150 ml rockenem Tetrahydrofuran wird duer Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Diese Essigert-Lösung wähnt man nacheinander mit gestäntigter währiger Nariumblicarbonatiosung. Molarer währiger Strovensäure-Lösung wähnt han der heinst mit gesättigter währiger Nariumblicarbonatiosung. Nachr Trocknen über Chromatographis über Kinschigen wüch ikt über bei das 5 % bzw. 4% Methanol enthätt, ab Elutionsmitted verwendet wird. Nach Elienegen der Eluate verbeiben 0,5 g (2,29% der Thoorie) einst farblosen Festkörpers.

Analog werden die Verbindungen 12.1 und 12.2 der Tabelle 7 hergestellt.

### Beispiel 13

 $\label{eq:Herstellung} \begin{tabular}{l} Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = 0, $-NR_1R_2 = 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazino, $R_3 = CH_3SO_2NH - (CH_2)_n, $R_4 = H$, $R_5 = 4-Phenylbutanoyl, $R_6 = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl ist und * = D-K. Onfiguration ist $$-NR_1R_2 = 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazino, $R_3 = 4-Phenylbutanoyl, $R_6 = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl ist und * = D-K. Onfiguration ist $$-NR_1R_2 = 4-(2-Methoxyphenyl)-piperazino, $R_3 = 4-Phenylbutanoyl, $R_5 = 4-Phen$ 

Eine Lösung von 3 g (9026 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.1 (siehe Tabell: 1), 943 g (9038 Mol) Mehansulfonsäurenhorid und 19 (901 Mol) Titätylamin in 200 ml Methylenchlorid wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen Anschließend engr man zur Trockne ein und erünigt den Rückstand durch Sätulenchromatographie über Kieselgel, wobei Mehylenchlorid, das 3% bzw. 4% Methanol ornhält, als Elutions-Re-Wert-04 (DC).

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 863/865/867$ .

Analog wird die Verbindung 13.1 der Tabelle 7 hergestellt.

#### Beispiel 14

Herstellung der Verbindung der Formei I., in der X=O,  $-NR_1R_2=2$ -Phenylethylamino,  $R_3=Z$ -Glycyl-NH $-(CH_2)$ , -,  $R_4=H$ ,  $R_5=4$ -Phenylbutanoyl,  $R_5=4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl und \* -D-Konfiguration is -D-Formigung -

Zu einer Lösung von 0,4 g (0,002 Mol) Z-Glycin in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -15°C und unter Rühren 0,4 g (0,004 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,25 g (0,002 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend fügt man 1,5 g (0,002 Mol) der Verbindung des Beispiels 2.48 (siehe Tabelle 1) zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gibt dann 0,5 molare wäßrige Kaliumhydrogensulfat-Lösung zu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlorid, das 2%, 4% und 6% Methanol enthält, als Elutionsmittel dient. Nach Eindampfen der Eluate erhält man 0,7 g (41% der Theorie) eines farblosen Festkörpers.

15

30

35

45

50

55

10 Schmelzpunkt: 202—206°C,
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 905/907/909.
Analog werden die Verbindungen 14.1 bis 14.3 der Tabelle 7 hergestellt.

### Beispiel 15

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = O, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino, R<sub>3</sub> == Glycyl-NH-(CH2)4-, R4 = H, R5 = 4-Phenylbutanoyl, R6 = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl und \* == D-Konfiguration ist

- 0,3 g (0,0003 Mol) der Verbindung des Beispiels 14 werden in einer Mischung aus 4 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, 2 ml Eisessig und 0,5 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man in Äther. Der ausgefallene Festkörper wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0,2 g (70,8% der Theorie) als Hydrobromid. Schmelzpunkt: 158-160°C.
- Massenspektrum:  $(M+H)^{+} = 771/773/775$ .
  - Analog werden die Verbindungen 15.1 bis 15.3 in der folgenden Tabelle 7 hergestellt:

<u>Tabelle 1</u> (X = 0,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-Phenylbutanoyl- und  $R_6$  = 4-Amino-3,5-dibrombenzyl-)

spiel	*	$-n(R_1R_2)$	E 3	
12.1	Ω	4-(2-Methoxy-phenyl)- piperazino-	4-(Phenylacetyl- amino)-butyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 903/905/907
12.2	Δ	4-(2-Methoxy-phenyl)- piperazino-	4-(4-Pyridyl-acetyl- amino)-butyl-	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 904/906/908
13.1	Q	2-Phenylethylamino-	4-Phenylsulfonyl- amino)-butyl-	Schmelzpunkt: 160-162°C
14.1	Q	2-Phenylethylamino-	$CH_2$ -NHZ ZNH-CH-CO-NH- $(CH_2)_4$ -D/L	Schmelzpunkt: 223-225°C
15.1	α	2-Phenylethylamino-	$_{\rm CH_2-CH-CO-NH-(CH_2)_4^-}^{\rm CH_2-NH_2}$	Schmelzpunkt des Dihydro- bromids: ab 100°C (M+H) <sup>+</sup> = 800/802/804

	*		-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )		R <sub>3</sub>						
14.2	Ω	"	2-Phenylethylemino-	ylamino-	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHZ NHZ-CH-CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Schme	Lzpunkt	Schmelzpunkt: 220-222°C	2,0
15.2	۵		2-Phenylethylamino-	ylamino-	(CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -CH-CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3H2)4		Schmelzpunkt des ) bromids: ab 106°C (M+H) <sup>+</sup> = 814/816/	Schmelzpunkt des Dihydro- bromids: ab 106°C (M+H) <sup>+</sup> = 814/816/818	ydro-
14.3	Δ.	"	2-Phenylethylamino-	ylamino-	(CH <sub>2</sub> NHZ-CH-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHZ NHZ-CH-CO-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3H2 ) 4-	Schme	lzpunkt	Schmelzpunkt: 220-223°C	3°C
15.3	Ω	"	2-Phenylethylamino-	ylamino-	(CH <sub>2</sub>	(СН <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -СH-СО-NH-(СН <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Schme bromi (M+H)	Schmelzpunkt des   bromids: ab 100°C (M+H) + = 828/830/	Schmelzpunkt des Dihydro- bromids: ab 100°C (M+H) <sup>+</sup> = 828/830/832	ydro-
12.3	Д		4-(2-Methoxy-phenyl)- piperazino-	y-phenyl)-	4-(2-Methyl-propyloxy- carbonyl-amino)-butyl-	1-propy mino)-b	loxy utyl-	amorph (M+H)*	h + = 886	amorph (M+H) <sup>+</sup> = 886/888/890	

#### Reaktionsschema des Beispiels 16

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenylbutanoyl und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl)

10

15

20

25

30

35

55

65

(18)

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - OH + NH_{2} - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(13) \qquad (14)$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

$$(R_{5}R_{4}N) - CHR_{6} - CO - NH - CH - CO - (NR_{1}R_{2})$$

### Beispiel 16

### Herstellung der Verbindung (17)

### a) Herstellung der Verbindung (15)

Zu einer Lösung von 10.9 g (2023 Mol) der Verbindung (13) in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei — 15°C unter Rühren 2.8 g (2022 Mol) N-Methyl-morpholin und 3.1 g (2023 Mol) O'horameisensäureisburgeister und rührt weitere 15 Minuten bei —15°C. Neiterneh versetzt man mit 6.6 g (2022 Mol) Verbindung (14) und rührt weitere 2 Stunden bei —15°C. Neit Stehen über Nach bei Raumeim versetzt man mit 6.5 molec versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (13) molec versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindiger (14) versetzt man mit 6.5 g (2022 Mol) Verbindig

### b) Herstellung der Verbindung (16)

17.A g (0.019 Mol) der Verbindumg (15) werden in 200 ml Methylenchlorid und 100 ml Trifluoressigsäture gelöst. Nach Satfoldem Stehen bei Raumtemperature wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockte eingee engt. Der Rückstand, wird in Toluol aufgenommen, die Toluol-Lösung wird erneut zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird uns Alter Kristallisiert.

12,8 g (96% der Theorie) einer farblosen Festsubstanz.

Schmelzpunkt: 172-175°C, Rr-Wert: 0.1 (DC, 1).

Rr-Wert: 0,1 (DC, 1).

### c) Herstellung der Verbindung (17)

Zu einer Lösung von 1 g (0,0014 Mol) der Verbindung (16) in 100 mit trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei 

—15°C unter Rühren 0.29 g (0,0028 Mol) N-keityl-morpholio und 0,19 g (0,0014 Mol) Cilorameisenstureisobu
15 tylester und rührt weitere 15 Minuten bei —15°C. Hernach versetzt man mit 0,32 g (0,0014 Mol) 4-tert. Brutylox
yezhrohydmino-butylamin und rührt weitere 2 Stunden bei —15°C. Nach Stehen über Nacht bei 

versetzt man mit 0,5molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die 

vereinigten Essigester-Extrakte werden über Narithumsulfat getrocknet und eingenengt. Der verbelbeinde Rück
stand wird sorgfältig mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,8 g (64% der Theorie) eines farblosen 

20 morphen Pesäkörpers.

Berechnet: C 55,05, H 6,00, N 9,63, Br 18,31; Gefunden:

25 C 54.81, H 6.03, N 9.38, Br 18,22.

าก

45

50

55

65

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 871/873/875$ .

Analog werden die Verbindungen 16.1 und 16.3 der Tabelle 8 hergestellt.

### Beispiel 17

### Herstellung der Verbindung (18)

35 0.8g (0,001 Mol) der Verbindung (17) werden in 10 ml Methylenchlorid und 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach Zstundigem Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Tolitol aufgenommen. Die Tolitol-Lösung wird erneut zur Trockene eingeengt und der Rückstand anschließend aus Äther kristallisiert.
0.7 g (86.1) der Theorie) einer farbiosen Festsubstanz (Trifluoracetat).

40 Schmelzpunkt: 210-214°C.

DC (Kieselgel): R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (DC, 1).

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 17.1 und 17.2 der folgenden Tabelle 8 hergestellt:

Tabelle 8

 $(-NR_1R_2 = 2$ -Phenylethylamino-,  $R_3 = CH_2CONHZ_2$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl-,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl- und \* = D-Konfiguration)

Bei- spiel	z <sub>2</sub>	
16.1	Bochn-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)
17.1	H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Trifluoracetat (M+H) + = 743/745/747
16.2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COOCCH <sub>2</sub> -	R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)
17.2	нооссн <sub>2</sub> -	(M+H) <sup>+</sup> = 758/760/762
.6.3	NH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> -	R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 757/759/761

### Reaktionsschema der Beispiele 18 und 19

(-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 4-Carboxy-butylamino-, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-Phenyl-butanoyl- und R<sub>6</sub> = 4-Amino-3,5-dibrom-benzyl-)

### Beispiel 18

#### Herstellung der Verbindung (25)

55

# a) Herstellung der Verbindung (21)

Zu einer Suspension von 14 g (055 Mol) H-L-Lyz(2)-OH (20) in 150 ml trockenem Methylenchlorid tropft man unter Röhren und bei 5°C 109 g (01 Mol) Timesthylchiorisia und (10 g (01 Mol) N-Methyl-morpholin und rührt anschließend üher Nacht bei Raumtemperatur, wobei der flockige Festsörper sich löst und ein feinkörniger Niederschlag sich blidet. In einem zweiten Kolben gibt man zu einer Löung von 21 g (0,05 Mol) Booc (4-Amino-35-dibrom)-D-Phe-OH (19) in 150 ml trockenem Tetrallydrofuran bei —15°C und unter Rühren 5,1 g (0,05 Mol) Nohlenthy-morpholin und 7 g (0,05 Mol) Chlorameissnatureisbourleiser und rühr weiter 15 Miluste bei —15°C Anschließend gibt unter weiterem Rühren langsam die eingangs beschriebene und auf —15°C gekülthe Löung der sliysteren Aminositure zu, rährt weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt danach mit 0,5molarer wäßriger Kaltumhydrogensulfät-Löung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Ektrakte werden über Natrimusulfat getrockent und eingegent, Man erhält so 35 g (quantitativ) eines

farblosen Schaumes. Rf-Wert: 0,3 (DC, 1).

# b) Herstellung der Verbindung (23)

10.5 g (20.15 Mol) der Verbindung (21) werden nach dem für die Herstellung von (21) beschriebenen Verfahren mit 1.8 g (20.15 Mol) 5-Aminovaleriansäure umgesetzt. Man erhält, nach Reinigung über eine Kieseigelsäule, 8 g (65.7% der Theorie) einer amorphen Festsubstanz.

### c) Herstellung der Verbindung (24)

4.0 g (0.05 Mol) der Verbindung (23) werden in 40 ml Methylenchlorid und 40 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 2stündigem Sbehne bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Touloul aufgenommen; die Toluol-Lösung wird erneut zur Trockne eingeengt. RAW-ren (10°C 1)

#### d) Herstellung der Verbindung (25)

3.3 g (0.004 MO) der Verbindung (24) wird nach dem für Verbindung (21) beschriebenen Verfahren nach 20 Stiylierung mit Trimethytchloristan mit dem gemischten Anhydrid der 4-Phenylbuttersäure acyliert. Man erhält 27 g (78,7% der Theorie) einer farblosen Festubstanz.

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 18.1 bis 18.5 der Tabelle 9 hergestellt.

### Beispiel 19

### Herstellung der Verbindung (26)

25

35

50

60

2.7 g (0.032 Mol) der Verbindung (25) werden in einer Mischung aus 20 ml einer 3396igen Lösung von HBr in 30 Eisessig, 15 ml Eisessig und 3 ml Anisol gelöst. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man in Äther, führert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht ihn sorgfällig mit Äther und trocknet ihn bei 50°C. Schmelzoukt: ab 70°C.
Man erhält so 2.4 g (34,9% der Theorie) eines amorphen Hydrobromids.

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 710/712/714$ .

Analog werden die Verbindungen der Beispiele 19.1 bis 19.5 in der folgenden Tabelle 9 hergestellt:

# Tabelle 9

 $(X=O,R_3=-(CH_2)_4NHZ_1,R_4=H,R_5=4-Phenyl-butanoyl-,R_6=4-Amino-3,5-dibrom-benzyl- und *=D-Konfiguration)$ 

10	Bei- spiel	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	<b>z</b> <sub>1</sub>	
15	18.1	3-Carboxy-propyl- amino-	z	Schmelzpunkt: ab 155°C R <sub>f</sub> -Wert: 0,3 (DC, 1)
20	19,1	3-Carboxy-propyl- amino-	Н	Schmelzpunkt des Hydro- bromids: ab 70°C (M+H) + = 696/698/700
25	18.2	2-Carboxy-2-(4-chlor- phenyl)-ethyl- amino-	z	Schmelzpunkt: 150-152°C
30	19.2	2-Carboxy-2-(4-chlor- phenyl)-ethyl- amino-	н	Hydrobromid, amorph (M+H) <sup>+</sup> = 806/08/10/12
40	18.3	N-(3-Carboxy-propyl)- 2-phenyl-ethylamino-	z	amorph (M+H) + = 934/936/938
45	19.3	N-(3-Carboxy-propyl)- 2-phenyl-ethylamino-	н	Hydrobromid, amorph (M+H) + = 800/802/804
50	18.4	N-(4-Carboxy-buty1)- 2-pheny1-ethylamino-	z	Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,4 (DC, 1)
55	19.4	N-(4-Carboxy-butyl)- 2-phenyl-ethylamino-	н	Hydrobromid, amorph (M+H) + 814/816/818
60	18.5	L-Phe-OH-	z	amorph (M+H) + = 892/894/896
65	19.5	L-Phe-OH-	н	Hydrobromid, amorph (M+H) + 758/780/762

### Reaktionsschema der Beispiele 20 bis 22

(für Beispiel 20:  $-NR_1R_2 = 4$ -BocNH-butylamino-,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl- und  $R_6 = 4$ -Amino-3.5-dibrom-benzyl-, für Beispiel 21 und 22:  $-NR_1R_2 = 4$ -Aminobutylamino-,  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl- und  $R_6 = 4$ -Amino-3.5-dibrom-benzyl-)

35

55

65

**↓** 

$$(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$$
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 
 $(c_{12}^{H_2})_4^{NH_2}$ 

Beispiel 20

Herstellung der Verbindung (31)

a) Herstellung der Verbindung (29)

1.0 g (0.025 Mol) H-L-Lys(Z)-OH (28) werden nach dem für Verbindung (21) beschriebenen Verlahren mit Trimethylchlorian silylert und dann mit dem gemischen Anlydrid, gehlder aus 12 g (0.025 Mol) der Verbindung (27) und 34 g (0.025 Mol) Chlorameisensäureisobutylester, acyliert. Ausbeuter 14.9 g (00,2% der Theorie). Schmelepunkt: 155–157°C.

# b) Herstellung der Verbindung (31)

Zu einer Lösung von 1,7 g (0,0023 Mol) der Verbindung (29) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man

bei - 15°C unter Rühren 0,5 g (0,0046 Mol) N-Methyl-morpholin und 0,32 g (0,0023 Mol) Chlorameisensäureisobutylester und rührt weitere 15 Minuten bei - 15°C. Hiernach versetzt man mit 0,5 g (0,0023 Mol) 4-tert. Butyloxycarbonylamino-butylamin-hydrochlorid (30) und rührt weitere 2 Stunden bei — 15°C Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,5% iger wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und extrahiert mit 5 Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird gründlich mit Äther gewaschen. Man erhält so 1,2 g (37,5% der Theorie) eines farblosen Festkörpers.

Schmelzpunkt: 136-138°C. Analog wird die Verbindung des Beispiels 20.1 (Tabelle 10) hergestellt.

#### Beispiel 21

# Herstellung der Verbindung (32)

1,2 g (0,0013 Mol) der Verbindung (31) werden in einer Mischung aus 20 ml Methylenchlorid und 20 ml Trifluoressigsäure während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Hiernach wird zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen und die Toluol-Lösung erneut unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 1,2 g (97,2% der Theorie) eines schaumigen Trifluoracetats,

25

34

20 R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (DC, 1), Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 815/817/819.

Analog wird die Verbindung des Beispiels 21.1 der Tabelle 10 hergestellt.

### Beispiel 22

### Herstellung der Verbindung (33)

1,2 g (0,0013 Mol) der Verbindung (32) werden in einer Mischung aus 12 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig, 10 ml Eisessig und 2 ml Anisol während 2 Stunden bei Raumtemperatur stehenge-Jassen. Anschließend gießt man in Äther, filtriert den ausgefallenen Festkörper ab und wäscht ihn mit Äther. Ausbeute: 1 g (91% der Theorie) eines amorphen Dihydrobromids. Rr-Wert: 0,1 (DC, 1),

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 681/683/685$ .

Analog wird die Verbindung des Beispiels 22.1 in der folgenden Tabelle 10 hergestellt:

Tabelle 10

 $(X = O, R_3 = -(CH_2)ANHZ_1, R_4 = H, R_5 = 4$ -Phenyl-butanoyl-,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrom-benzyl- und \* = D)

Bei- spiel	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	<b>z</b> <sub>1</sub>	
20.1	4-Boc-piperazino-	z	Schaum $R_f$ -Wert: 0,6 (DC, 1) $(M+H)^+$ = 913/915/917
21.1	Piperazino-	н	Trifluoracetat, Schaum R <sub>f</sub> -Wert: 0,1 (DC, 1) (M+H) <sup>+</sup> = 813/815/817
22.1	Piperazino-	н	Schmelzpunkt des Dihy- drobromids: ab 90°C (M+H) <sup>+</sup> = 679/681/683

#### Reaktionsschema der Beispiele 23 und 24

(X = zwei Wasserstoffatome, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = 2-Phenylethylamino-, R<sub>5</sub> = 4-Phenyl-butanoyl-, R<sub>6</sub> = 4-Amino-3.5-dibrom-benzyl- und \* = D-Konfiguration)

10

15

25

45

$$\begin{array}{c} (\mathsf{CH}_2)_4 \mathsf{NHZ} \\ \mathsf{Boc-HN-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \downarrow \\ (\mathsf{CH}_2)_4 \mathsf{NHZ} \\ \mathsf{H}_2 \mathsf{N-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \downarrow \\ (\mathsf{CH}_2)_4 \mathsf{NHZ} \\ \mathsf{R}_5 \mathsf{HN-CHR}_6 - \mathsf{CO-NH-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \downarrow \\ (\mathsf{CH}_2)_4 \mathsf{NHZ} \\ \mathsf{R}_5 \mathsf{HN-CHR}_6 - \mathsf{CO-NH-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \mathsf{R}_5 \mathsf{HN-CHR}_6 - \mathsf{CO-NH-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \mathsf{R}_5 \mathsf{HN-CHR}_6 - \mathsf{CO-NH-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \\ \mathsf{R}_5 \mathsf{HN-CHR}_6 - \mathsf{CO-NH-CH-CH}_2 - \mathsf{NR}_1 \mathsf{R}_2 \\ \end{array}$$

#### Beispiel 23

### Herstellung der Verbindung (36)

### a) Herstellung von Boc-L-Lys(Z)-N(OCH3)CH3

Zu einer Lösung von 9 g. (0,028 Mol) Boc-L-Lys(Z)-OH in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei —15°C unter Rühnen 4.9 g(0,046 Mol) N-Methyl-morpholin und 3.3 g. (0,023 Mol) (1,016) randeisenstieriseisohtyleister und rührt weitere 15 Minuten bei —15°C. Hiernach versetzt man mit 23 g. (0,023 Mol) (0,N-Dimethylhydroxylamin und rührt weitere 2 Stunden bei —15°C. Aleisch Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 0,3%iger Kallumhydrogensulfa-Lösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte weiten über Nacht mussalfat getrocknett und unter vermindertem Druck zur Trocknet eingenegt. Es verblieben 9.8 g (9,7,8%) der Theorie) eines farblosen Öles. Die Verbindung ist für weitere Umsetzungen ausreichend rein.

### b) Herstellung von Boc-e-Z-L-Lysinal

6,4 g (0,015 mMol) der unter a) hergestellten Verbindung werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren bei einer Temperatur von O'C portionsweise 1,4 g (0,038 Mol) Lithiumalumiluminydrich Nach beendeter Zugabe läßt man die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von Alber wird das überschüssige Lithiumaluminiminydrid durch langsame Zugabe von Gömolarer wähäriger Kaliumpfydrogensulfat-Lösung zerstört. Die Atherphase wird abgetrennt und die währige Phase erschöpfend mit Alber extrahiert. Die vereinigten Ather-Extrakte werden ancheinander mit gesättigter Natriumbierarbonatübsung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und danach zur Trockne eingeengt. Rr-Wert: 0,8 (DC, 6).

### c) Herstellung der Verbindung (34)

5 Eine Lösung von 4 g (0.011 Mol) der unter b) hergestellten Verbindung und 1,4 g (0.011 Mol) 2-Phenethylamin in 50 ml Methanol wird mit ätherischer Salzsture bis pH 5 angesäuert. Anschließend gibt man unter Ruhren (7,7 g (0.011 Mol) Natriumcyanoborhydrid zu und rührt weitere 3 Stunden. Nach dieser Zeit verdünnt man mit gestättigter währiger Natriumbicarbonatiösung und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsuflat getrockent und unter reduziertem Druck zur Trocken 100 eingenagt. Der verbleibende Rückstand wird mittels Chromatographie über eine Kieseigel-Säule gereinigt, wobei Methylenchlord mit steigenden Äthanol. Anteil (4%), 6%, 8%, 10% als Bultionsmittel verwendet wird. Nach Eindampfen der Eluate verbleiben 1,4 g (27,2% der Theorie) eines farblosen Öles.

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 470$ 

### d) Herstellung der Verbindung (35)

1.4 g (0,03 Mol) der unter c) hergestellten Verbindung werden nach dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Ausbeute: 12, g (100% der Theorie) eines farblosen Öles, Rr-Wert: 0,3 (DC, 1).

# e) Herstellung der Verbindung (36)

Durch Reaktion von 1,6 g (0,0032 Mol) der Verbindung (13) (siehe Reaktionsschema des Beispiels 16) mit 1,2 g (0,0032 Mol) der unter d) erhaltenen Verbindung mit Hille von Chlorameisensäureisobutyleister und N-Methylmorpholin wie in Beispiel 16 beschrieben, erhält man nach Reinigung über eine Kieseigels-Säule, vobei Methylenchlorid, das steigende Anteile Methanol (4%, 6%, 8%) als Elutionsmittel enthält, verwendet wird, 1,0 g (36,2% der Theorie) ellens farbloens Gokaumes.

Rt-Wert: 0,4 (DC, 1), 30 Massenspektrum: (M+H)+ = 835/837/839.

35

45

50

44

#### Beispiel 24

### Herstellung der Verbindung (37)

Durch Abspalten der Carbobenzoxy-Schutzgruppe von 1,0 g (0,0012 Mol) der Verbindung (36) erhält man nach dem für Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 0,5 g (48,496 der Theorie) eines amorphen Dihydrobromids.

Massenspektrum: (M+H)\* = 700/702/704.

#### Reaktionsschema der Beispiele 25 und 26

 $(-NR_1'R_2 = K_-(4-Amino-pheny)]-2-phenylethylamino, <math>-NR_1R_2 = N_-(4-Guanidino-pheny)]-2-phenylethylamino, <math>R_1$  und  $R_1 = H$ ,  $R_2 = 4-Phenylbutanoyl-$ ,  $R_6 = 4-Amino-35-dibrom-benzyl-$  und \*=D-Konfiguration)

$$(R_5R_4N)-(HCR_6)-CONH-CH_2CO-NR_1R_2$$
 (40)

#### Beispiel 25

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X = O,  $-NR_1R_2 = N$ -(4-Amino-phenyl)-2-phenylethylamino-,  $R_3$  und  $R_4 = H$ ,  $R_5 = 4$ -Phenylbutanoyl,  $R_6 = 4$ -Amino-3,5-dibrombenzyl und \* = D-Konfiguration) (Verb. 39)

### a) Herstellung von N-(4-Nitro-phenyl)-N-(2-phenylethyl) phthaloylglycylamid

5

20

35

65

Zu einer Lösung von 14,6 g (0,06 Mol) N:(4-Nitro-phenyl)-2-phenylethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimer hylaminopyrdion in 150 ml Methylenchlord gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 26,83 g (9,12 Mol) Phthaloylglycylchlorid und tropft anschließend unter weiterem Rühren und unter Eiskihlung während 3 funden bei einer Innentemperatur von 5°C eine Lösung von 8,3 ml (0,06 Mol) Triethylamin in 150 ml Methylenchlorid zu und läß diese Neaktionsmischung 3°T age lang bei Raumtemperatur stehen. Die Reaktionsmischung wird danach nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und bei Bem Methanol aufgeschlämmt, abgesaugt und mit 500 ml Methanol und dann mit 100 ml Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 21 g (86,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 187°C.

### b) Herstellung von N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-phenylethyl)phthaloylglycylamid

16.4 g (0.038 Mol) N/4-Nitro-phenyl)-N/2-phenylethyl)phthaloylglycylamid werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 3 g Raney-Nickel bei 50°C und unter einem Druck von 50 psi hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird der Katalysator abgesaugt und die verbleibende Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Die verbleibende rohe Verbindung wird ohne weitere Reinigung für die mächste Reaktionsstufe benutzt.

### c) N-(4-Amino-phenyl)-N-(2-phenylethyl)-glycylamid (38)

13.6 g des unter b) erhaltenen Rohproduktes werden in 300 ml einer 40% igen Methylamin-Lösung suspendiert. Diese Suepension wird während 5 Tagen bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht.
Diese wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampt. Der verbleibende Rückstand wird mittels
Chromatographie über eine Kieselgel-Saule gereinigt, wobei Essigester/Ethanol = 7:3 als Elutionsmittel dient.
Ausbeute: 31; g (34% der Theorio) eines farblosen Olies.

### d) Herstellung der Verbindung (39)

In eine gerührte Suspension von 537 g (0011 Mol) der Verbindung (13) (siehe Reaktionsschema des Beispiels oll und 1,12 g (0011 Mol) N-Methy-morpholin in 800 ml trockenem Methylenchlorid tropft man bei –15 bis –20°C eine Lösung von 151 g (0011 Mol) Chlorameisensäureisobutylester in 20 ml Methylenchlorid, Nach beendeter Jugabe rührt man weitere 30 Minuten und gibt dann bei gleicher Temperatur und unter weiterem Rühren eine Lösung von 3 g (0011 Mol) der unter o) hergestellten Verhöndung in 40 ml Methylenchlorid zu. Nach beendeter Zugabe läßt man weitere 2 Stunden bei –20°C rühren und läßt anschließen die her Nacht die Temperatur auf Raumtemperatur steigen. Man fütriert vom Unlöstichen ab, wäscht die Methylenchlorid-Lösung enkeltigen kinner vom Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsuflat und dampft unter reduziertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mittels Gromantographie über eine Kleiselgel-Stalle gerenfügt, wobe Eissigester/Ethanol – 30 11 als Etulonsmittel

Ausbeute: 2,5 g (31% der Theorie) eines farblosen Öles.

### Beispiel 26

Herstellung der Verbindung der Formel I, in der X=O,  $-NR_1R_2=N$ -(4-Guanidino-phenyl)-2-phenylethylamino-,  $R_0=R_0$ -1,  $R_0=R_0$ -1

0,735 (0,001 Mol) der Verbindung (39) werden zusammen mit 0,197 g (0,001 Mol) p-Toluoluslionsäure in Wasser/Ethanol erwärnt bis eine klare Lösung entstanden ist Anschließend wird diese Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Durch azeotrope Destillation mit Toluol werden letzte Spuren Wässer, entfernt Den Rickstand ninmt man in 5 ml Dioxon auf um dip bis 52 mg (0,012 Mol) Cyanamid zu. Nach Stehen über Nacht verdünnt man mit 100 ml Wasser, extrahiert zweimal mit je 100 Essigester er und wischt die vereinigten Ensigester-Estrakt zur mit 200 Mach verbinden die Stehen die Nacht verbinden der Nacht verbinden der Stehen die Nacht verbinden der Stehen die Stehen die Nacht verbinden der Nacht verbinden der Stehen die Nacht verbinden der Stehen der Nacht verbinden der Nacht verb

Ausbeute: 0,35 g (45% der Theorie) (als Salz der p-Toluolsulfonsäure). Schmelzpunkt: Sinterung ab 100°C bis 125°C.

Berechnet:

C54,39, H4,99, N10,32, Br16,82; Gefunden: C52,69, H5,20, N9,76, Br17,52,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

### Reaktionsschema der Beispiele 27 bis 30

 $\begin{array}{c} (-NR_1R_2 = 2\text{-Phenylethylamino-}, R_4 = H, R_5' = 2\text{-Methyl-propyloxycarbonyl-}, R_5'' = 2\text{-Phenylethylaminocarbonyl-}, R_6 = Benzyl- und * = D) \end{array}$ 

$$\begin{array}{c} (\operatorname{CH}_2)_4^{-\operatorname{NH}_2} \\ \operatorname{R}_5\text{"HN-(HCR}_6)-\operatorname{CONH-CH-CO-NR}_1\operatorname{R}_2 \end{array} \tag{45}$$

$$\begin{array}{c} & & \downarrow \\ & \downarrow \\ & \downarrow \\ \text{H}_2\text{N-(HCR}_6)-\text{CONH-CH-CO-NR}_1\text{R}_2 \\ & & \star \end{array} \tag{41}$$

$$(CH_2)_4 - NHZ$$

$$R_5' + NN - (HCR_6) - CONH - CH - CO - NR_1R_2$$

$$(42)$$

$$(GH_2)_4 - NH_2$$
  
 $R_5' + NN - (HCR_6) - CONH - CH - CO - NR_1R_2$  (43)

### Beispiel 27

### Herstellung der Verbindung (42)

49 4g (9075 Moi) der Verbindung (41) werden in 100 ml trockenem Pyridin gelöst. Unter Rühren gilt man 1g (9075 Moi) Och orameisnäureisobutyleiser zu und läßt 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Ellemand dampft man unter vermindertem Druck zur Trockne und extraitiert mit Essigester. Die vereinigten Essigester-Extrakte werden mit 2n Hzu dan assheließend mit Wasser gewaschen, über Nattrimusulfa getrocknet und unter ermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene feste Rückstand wird durch Ckromatographie über eine Kieselgeiskule gereinigk wobei Meithylenchlorid, das 2% Äthanol enthält, als Elintionsmittel dient. Schmetzpunkt 188–170°C.

22 12 10 000 111	
Berechnet: C 68,54, H7,35, N 8,88; Gefunden: C 68,62, H7,42, N 8,92.	
Analog werden die Verbindungen 27.1 und 27.2 der Tabelle 11 erhalten.	5
Beispiel 28	
Herstellung der Verbindung (43)	10
Durch Abspalten der Carbobenzoxy-Schutzgruppe von 2,7 g (0,004 Mol) der Verbindung (42) erhält man na dem für Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 1,7 (68,8% der Theorie) eines amorphen Hydrobromids. Schmetzpunkt: Sinterung ab 100°C.	ch
Berechnet: C 58.22, H7,15, N 9,70, Br 13,84; Gefunden: C 57,73, H7,18, N 9,68, Br 14,13.	20
Analog werden die Verbindungen 28.1 und 28.2 der Tabelle 11 erhalten.	
Beispiel 29	
Herstellung der Verbindung (44)	25
Zu einer Lösung von 2,5 g (0,003 Mol) der Verbindung (41) in 400 ml Aceton gibt man 0,3 g (0,003 Mol) reduklyamin und 0,9 g (0,006 Mol) Phenylethylisocyanat, läßt über Nacht stehen und engt anschließend unt reduziertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrieben, abgesaust, dann mit Äth verrieben und wieder abgesaugt und getrocknet. Man erhält so 2,0 g (76,9% der Theorie) eines farbloss Festkörpers vom Schmiezpunkt 225—227°C,	er er
Berechnet: C 56,47, H 54,5, N 9,88, Br 18,78; Gefunden: C 56,43, H 5,59, N 9,83, Br 18,97.	35
Beispiel 30	
Herstellung der Verbindung (45)	40
Durch Abspalten der Carbobenzoxy-Schutzgruppe von 2 g (0,002 Mol) der Verbindung (44) erhält man nac dem filt Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Bromwasserstoff in Eisessig und Anisol 1,4 (7,47% der Theorie) eines farblosen Hydrobromids. Schmelzpunkt: 225 – 228°C.	h g 45

Berechnet: C48,19, H5,18, N10,54, Br30,06; Gefunden: C47,42, H5,16, N10,30, Br31,02.

91

55

(H = H pun ZHN-(HJ)- - A 0 - A) 11 0110404

Bei- spiel	*	-N(R <sub>1</sub> R <sub>2</sub> )	l <sub>2</sub>	R <sub>S</sub>	R	
27.1	Ω	27.1 D 2-Phenylethylamino-	12	Z 2-Methyl-propyl- oxycarbonyl-	4-Amino-3,5-di- brom-benzyl-	4-Amino-3,5-di- $R_{\underline{f}}$ -Wert: 0,5 (DC, 1) brom-benzyl-
28.1	Δ	28.1 D 2-Phenylethylamino-	=	H 2-Methyl-propyl- oxycarbonyl-	4-Amino-3,5-di- brom-benzyl-	4-Amino-3,5-di- Schmelzpunkt des Hydro- brom-benzyl- bromids; ab 203°C (M+H) <sup>+</sup> = 669/671/673
27.2	Q	27.2 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	N	2-Methyl-propyl- oxycarbonyl-	4-Amino-3,5-di- brom-benzyl-	4-Amino-3,5-di- R <sub>f</sub> -Wert: 0,6 (DC, 1) brom-benzyl-
28.2	Ω	28.2 D 4-(2-Pyridyl)- piperazino-	Ħ	H 2-Methyl-propyl- oxycarbonyl-	4-Amino-3,5-di- Trihydrobromid brom-benzyl- (M+H) + = 709/7	Trihydrobromid (M+H) + = 709/711/713

### Beispiel 31

### Aerosol-Spray mit 2 mg Wirksubstanz (Beispiel 9.11) pro Hub

#### Zusammensetzung

Wirksubstanz	0,5 mg
Soja-Lecithin	0,5 mg
Treibgasgemisch 11/12/114 (23:54:23)	69,0 mg
	70,0 mg

### Beispiel 32

### Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff (Beispiel 2.1) pro 1 ml

#### Zusammensetzung

Wirkstoff ,	0,59 mg
Mannitol	50,00 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1,00 ml
Herstellung	

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur 25 gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 33

### Tablette mit 50 mg Wirkstoff (Beispiel 1.1)

### Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50.0 mg	
(2) Milchzucker	98,0 mg	
(3) Maisstärke	50,0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	215,0 mg	

Herstellung

30

50

(1) (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (3) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabelten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Fallefreb- Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

### Beispiel 34

### Tablette mit 100 mg Wirkstoff (Beispiel 12.3)

#### Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	100,0 mg	
(2) Milchzucker	136,0 mg	
(3) Maisstärke	80,0 mg	55
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg	
(5) Magnesiumstearat	4.0 mg	
	350,0 mg	

# Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird. (3) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

### Beispiel 35

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff (Beispiel 1.3)

### Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
** =	4500

#### Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

### Beispiel 36

### Kapseln mit 100 mg Wirkstoff (Beispiel 2.7)

### Zusammensetzung

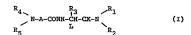
(1) Wirkstoff	100,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	180.0 ms

#### Herstellung

 wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

#### Patentansprüche

### 1. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel



#### in der

10

20

25

30

A eine 1.2-Cyclopentylen- oder

#### wobei

\* die Konfiguration Loder Dund

Ra ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 1 oder 2-Stellung durch eine Alkythioalkygruppe mit jeweiß i bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkytheilen, durch eine Phenyl, 4-Hydroxy-35-dichlor-phenyl, 4-Hydroxy-35-dibrom-phenyl, 4-Amino-35-dibrom-phenyl, hodyl- oder Indizao1-4-ylgruppe substituiertes in kann, oder eine Phenylgruppe darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

Rg ein Wasserstoffatom, eine Phendygruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phendygruppe, eine Pyridygruppe, eine gegebenerfalls durch eine Cyclobexyl, Phendy- oder Pyridygruppe substituierte Alleylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkeutige Alkrygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine geradkeutige Alkrygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine dendatndig durch eine Schutzgruppe ubstituierte Amino-oder Alkrygruppe, durch eine Dialkylamino, Carboxy, Aminocarbonyl-, Alkrylaminocarboyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder N-Alkrylaminocrytidyl-gruppe substituiert au duz austellich in der Alkylaminete durch

eine Chlorphenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder eine Phenylalkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die zusätzlich im Alkylteil durch eine Carboxy- oder Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R1 und R2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Piperazinogruppe,

R3 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substituiert sein kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl-Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, in 15 der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann. wobel in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoviteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie der Alkoxyteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, R4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R5 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Alkanovigruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, 25 Biphenyl-, N-Phenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzrest substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperidino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonyl- oder Alkylaminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, eine Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyloder Phenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dichlor-phenyl- oder 4-Amino-3,5-dibrom-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und X zwei Wasserstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

wobei die bei der Definition der Reste Rt bis Re vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie

unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil. eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist.

45

50

deren Diastereomere und deren Salze.

 Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1. in der A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

-(HCR6)-Gruppe,

wohei

\* die Konfiguration L oder D und

Rs ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. wobei die Methylgruppe durch eine Methylthiomethyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl-, 3-Indolyl- oder Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,

R1 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

R2 ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine durch eine Amino- oder Guanidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls endständig durch eine Cyclohexyl-, Pyridyl- oder N-Methylamino-pyridylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe substituierte Amino- oder Alkylaminogruppe, durch eine Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, ein in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenylgruppe substituierter Butancarbonsäurerest oder eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycar-

bonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituierte 2-Phenylethylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Schutzgruppe, eine Amidino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinyigruppe substituierte Piperazinoerunne.

R, ein Weiserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Benzylgruppe, auch eine Guandino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder hene Alkyl- oder benzylgruppe substituiert sien kann, zusätzlich durch einen Schutzrest, durch eine Alkyl- Phenylalkoyl-, Phenylalkoyl-, Phenylalkoyl-, Phenylalkoyl-, Alkoxyachronyl-, Alkystalfonyl- oder Phenylalkoyl-, gruppe oder durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierter Glycyl-, 23-Diamino-polionyl-, Halmonyl-, Ornitkyl- oder Arginylgruppe substituiert sein kann, oder eine Aminocarbonylalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkyltell, in der die Aminogruppe zudstitied durch eine Carbonymethy-, Aminocarbonylmethy- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen Schutzrest für eine Aminogruppe substituierte geradettige Aminogalvygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen ein Alkyltell substituert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, der Alkyl- und Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann,

R4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R<sub>S</sub> eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei

26 eine Alkanovlgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclobexyl-, Phenyl-, Pridyloder eine gegebenenfläh durch einen Schutzerst substitutierte Aminogruppe substitutiert sein kann, eine Alkanovlgruppe substitutiert sein kann, eine Alkanovlgruppe substitutiert sein kann,

eine Alkanoylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Piperidino- oder Benzoylgruppe substituiert sein kann und

eine Acetylgruppe durch eine Biphenylgruppe, eine N-Phenylpiperazino- oder N-Pyridylpiperazinogruppe eine Acetylgruppe disubstituiert oder durch eine 4-Chilor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein kann, eine geradkettige oder verweigte Alkowycarbonylgruppe mit imgesamt 2 bis 5 Kollenstoffatomen, eine

am Stickstoffatom durch eine Phenylmethyl- oder Phenylethylgruppe aubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biepenylcarbonyl- oder Phenylsullonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan, Biphenyl-, Phenyloxyphenyl-, 4-Hydroxy-3-5-dichlor-phenyl- oder 4-Hydroxy-3-5-dichlor-phenylgruppe substituierte Methylgruppe und X zwei Wasserstoffatom oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

wobel die bei der Definition der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> vorstehend erwähnten Phenylkerne jeweils durch ein Fluor-, Chio- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können sowie

unter einem Schutzrest für eine Aminogruppe beispielsweise eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

45 eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die Allyloxycarbonyl-, 2,22-Trichlor-1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl- oder Fluoren-9-yl-methoxycarbonylgruppe zu verstehen ist,

deren Diastercomere und deren Salze.

3. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine 1,2-Cyclopentylen- oder

\* die Konfiguration Loder D und

50

R6 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methylgruppe durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 34-Dimethoxy-phenyl-, 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl-,

eine Phenyl., Phenylmethyl., 4-Methoxy-phenyl., 34-Dimethoxy-phenyl., 4-Hydroxy-3,5-dichlor-phenyl.,
4-Hydroxy-3,5-dibrom-phenyl., 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl., 5-Indolyl-doer Imidazol-4-ylgruppe substituiert sein kann, oder eine Phenylgruppe darstellen,
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gegebennefalls endetsindig druch eine Phenylgruppe substituierte Alkyl-

gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
R2 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substitutierte
Phenylgruppe, eine 3- oder 4-Pyridygruppe, eine endständig durch eine Phenylgruppe substitutierte Aligygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Methylgruppe, eile durch eine gegebenenfalls durch eine
Hydroxy- oder Methoxygruppe monsubstitutierte oder durch 2-Methoxygruppen disubstitutierte Phenylgruppe substitutiert sink kann, eine Ethylgruppe, die in 2-Stellung durch eine Cyclockyv. 2-Pyridy-N. Met-

hyl-amino-4-pyridyl-, Diethylamino- oder Diethylaminocarbonylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenylgruppe und eine Hydroxycarbonylmethylgruppe disubstituiert sein kann, eine endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Ethyl- oder n-Propylgruppe, eine 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe durch eine tert. Butoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine in 1-Stellung durch eine Hydroxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe substituierte 2-Phenylethylgruppe oder

R1 und R2 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine tert. Butoxycarbonylgruppe, eine Amidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxyoder Hydroxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine Pyridyl-, Pyrimidin-2-yl- oder Pyrazin-2-ylgruppe substituiert sein kann,

R3 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine geradkettige Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die endständig durch eine Guanidino- oder Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch eine Benzyloxycarbonylgruppe, durch ein oder zwei Phenylethylgruppen, durch eine Acetyl-, Phenylacetyl-, Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppe substituiert sein kann, eine 4-Aminobutylgruppe, die im Aminoteil 15 durch eine gegebenenfalls jeweils im Aminoteil durch eine Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Glycyl-2,3-Diamino-propionyl-, 2,4-Diamino-butanoyl-, Ornithyl- oder Arginylgruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann. oder eine Aminocarbonylmethylgruppe, in der die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxymethylgruppe, eine Alkoxycarbonylmethylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, durch eine Aminocarbonylmethyl- oder durch eine gegebenenfalls im Aminoteil durch einen tert.Butoxycarbonylrest substituierte geradkettige Aminoalkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann,

R4 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R5 eine Benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei

eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Phenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2-Pyridyl- oder eine Aminogruppe substituiert sein kann.

eine Alkanoylgruppe mit 4 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Cyclohexyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe substituiert sein kann, eine Alkanoylgruppe mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Hydroxycarbonyl- oder

Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann. eine Alkanovigruppe mit 3 Kohlenstoffatomen endständig durch eine Benzoylgruppe substituiert sein kann

eine Acetylgruppe durch eine 4-Chlorphenyl- oder Biphenylgruppe, eine gegebenenfalls im Phenylkern durch eine Methoxygruppe substituierte 4-Phenyl-piperazin-1-ylgruppe oder eine 4-Pyridyl-piperazin-1-ylgruppe monosubstituiert oder durch eine 4-Chlor-phenyl- und eine Aminomethylgruppe disubstituiert sein

eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine am Stickstoffatom durch eine Phenylethylgruppe substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl-, Biphenylcarbonyl- oder 4-Methylphenylsulfonylgruppe, eine durch eine Diphenylmethan., Biphenyl., 3-Phenyloxy-phenyl., 4-Hydroxyphenyl- oder 4-Hydroxy-3,5-dibrom-

phenylgruppe substituierte Methylgruppe und X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

deren Diastereomere und deren Salze.

4. Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine

# -(HCR6)-Gruppe,

wobei

\* die Konfiguration Loder Dund

R6 eine 4-Amino-3,5-dibrom-phenylmethylgruppe darstellen.

R1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

R2 eine geradkettige Phenylalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2- oder 3-Me-

55

thoxy-phenylmethylgruppe oder eine 2- oder 3-Methoxy-phenylgruppe oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Hydroxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl- oder 2-Pyridylgruppe substituiert ist.

R3 eine 3-Aminopropyl- oder 4-Aminobutylgruppe, wobei die Aminogruppe jeweils durch einen Benzyloxycarbonylrest, durch eine Amidino-, Acetyl-, Phenylacetyl-, 4-Pyridylacetyl-, Methylsulfonyl- oder durch eine geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil substituiert sein kann.

Ra ein Wasserstoffatom. R5 eine 3-Phenylpropionyl-, 4-Phenylbutanoyl-, 4-(2-Methoxyphenyl)-butanoyl-, 4-Cyclohexyl-butanoyl-, 3-Benzoylpropionyl-, 2-(4-Chlorphenyl)-acetyl-, 2-(4-Biphenyl)-acetyl-, 2-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-acetyl-,

2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-acetyl-, 2-[4-(2-Pyridyl)-piperazin-1-yl]acetyl-, 4-Biphenyl-carbonyl-oder 3-Phenoxy-phenylmethylgruppe und

X zwei Wasserstoffatome oder ein Sauerstoffatom bedeuten,

deren Diastereomere und deren Salze.

5. Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 1.5, 1.32, 1.127, 2.1, 2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15, 2.20, 2.31, 2.33, 2.37, 4.10, 9.10, 9.11, 11, 12.0, 12.1, 12.3, 13.0, 15 und 18.0,

deren Diastereomere und deren Salze.

6. Verbindungen der Beispiele 1.1, 1.3, 2.1, 2.7, 9.11 und 12.3,

deren Diastereomere und deren Salze.

 Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhätung von Krankheiten bei denen Tachykinin involvieri ist. 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekenzzeichnet, daß auf nichtehemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere innett Tüggersöfe und/oder Verdinnungsmittel eingearbeitet wir.

 Verfahren zur Herstellung der Aminosäurederivate gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Rı, Ra, Rı, und Rx, wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Rx ein Wassersoffatum, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkydgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkydgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkydgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkydgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobel jedoch mindestens einer der Reste Ru und – NRARs eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschlitzter Aminfortunktion enthalten Gregorie auf der Stellung durch eine Cyclobecyt, Phenyl, Ppridyl, Biphenyl, N. Phenyl-piperation, N-Pyrdyl-piperation, Elydroxycarbonyl-oder Aminentorbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzstes substütierte Aminogruppe oder in 2-oder 3-Stellung durch eine Piperdino- oder Phenylsurfonylgruppe monsubstütiert oder in 2-Stellung durch eine Piperdino- oder Phenylsurfonylgruppe disubstütiert sein kann, eine Naphthylserbonyl, Biphenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellen muß, eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

20

25

35

50

60

65

R1, R2, R4 und R4, A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

R, ein Wasserstoffatome, eine gegebenenfalls durch eine Phemylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 13bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradketige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 23oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobel die Aminogruppe durch einen Schutzerts substituiert sein kann, darstellt, wobel jedoch mindestens einer der Reste Ry und —NRAR, eine freie Aminofunktion enthalten muß, oder deren reaktionsfahige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R4 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, die n. 2, 3,4 oder 5-Stellung durch eine Cyclochesyl, Phenyl, Prjödyl, Bijbenyl, N. Phenyl-piperazino, N. Pyridyl-piperazino, Hydroxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch einen Schutzerst substituierte Aminogruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Piperdino- oder Phenylcarbonylgruppe monosubstituiert oder in 2-Stellung durch eine 4-Chlorphenyl- und eine gegebenenfalls geschützte Aminomethygruppe disubstituiert sein kann, eine im Alkyleit gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe, eine Nanhthylcarbonyl- BothenWestonyl- oder Phenylgruppe und Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkoxycarbonylgruppe, eine Nanhthylcarbonyl- BothenWestonyl- oder Phenylsuffonylgruppe und

Y<sub>1</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylkerne wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt substitutiert sein können, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzerst abgespalten wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>8</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgrupne substituierte Alkvigruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige Alkvigruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest substituiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste Rg und —NRRg, eine gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe geschitzte Aminofunktion enthalten oder Rg eine im Alkylteil gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte gerafkettige oder verzweigte Alkylaminocarhonyterpuoe darstellen mußt. eine Verbindung der allzemeinen Formel

in de

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub>, A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenerfalls durch eine Phenylgruppe substitutierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine geradkeitige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3-oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutiert ist, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzerst substitutiert sein kann, wobei jedoch mindestens einer der Reste R<sub>2</sub> und —NR4R<sub>3</sub> eine freie Aminofunktion enthalten muß mit einer Verbindung der allemeinen Formel

$$R_b - N = C = O$$
 (IV)

in de

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Re eine geradkettige Alkygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutert sit, wobei die Aminogruppe durch einen Schutzrest oder durch eine oder zwei Alkygruppen, die jeweis durch einen Phenyltest substitutert sein können, substituter sein kann und die Substituenten an der Aminogruppe gleich oder verschieden sein können, und RS eine gegebenenfalls in 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituterte Alkygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Diphenylmethan, Phenylkoyxphenyl, 4-Hydroxy-3-dichtor-phenyl, 4-Hydroxy-3-dichtor-phenyl, 4-Amino-35-dichtor-phenyl-gruppe substituter Methylgruppe darstell, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$(R_4R_5N)-A-CONH-(R_3CH)-CX-(NR_1R_2)$$
 (V)

in de

R, bis Rs, A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, wobei jedoch einer der Reste -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> oder -NR<sub>4</sub>R<sub>3</sub> eine basische NH-Funktion enthalten muß, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

Re, ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls in 1-2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe substituter Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Diphenylmethan, Phenylovyphenyl, 4-Hydroxy-35-dichlor-phenyl, 4-Hydroxy-35-dilbrom-phenyl, 4-Amino-35-dichlor-phenyloder 4-Amino-35-dibrom-phenyl-gruppe, wobei die vorstiehend erwähnten Phenylkerne wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt substituiert sein können, darstellt, reduktiv aminiert und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzerst abszenstlen wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Re eine durch eine Guanditinsgruppe substitutierte Phenylgruppe oder R; und Rç zusammen mit dem dazwischenliegenden Stückstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substitutierte Piperazinogruppe und/oder Rş eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 2- oder 4-Stellung durch eine Guandidinogruppe substitutiert six, wobei das mit dem Alkyleil verknüpfte Stückstoffatom der Guandidnogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Alkyleil unstitutiert sein kann, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel.

$$(R_4R_5N)$$
-A-CONH- $(R_3CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (VII)

in der

 $R_1$  bis  $R_5$ , A und X mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß  $R_2$  eine Aminophenylgruppe oder

R1 und R2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder

R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutiert ist, wobei die Aminogruppe zustätzlich durch eine Alkyl- oder Phenyldrygruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substitutert sein kann, darstellen, mit einer Verbindung

 $H_2N - C(=NH) - Y_2$  (VIII)

in der

10

15

20

25

35

45

60

Y2 einen abspaltbaren Rest wie eine 3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-, Hydroxysulfonyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogroppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzrest abzesnalten wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Ro eine durch eine Guandinogruppe substituierte Phenylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine in 4-Stellung durch eine Amidinogruppe substituierte Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Guandinogruppe substituiert ist, wobeid as mit dem Alkylelt verhänigfte Sticksoffatom der Guandinogruppe zusätzlich durch eine Alkyl-i oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylelt substituiert sein kann, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

 $(R_4R_5N)$ -A-CONH- $(R_3CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (VII)

in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub>, A und X mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß R<sub>3</sub> eine Aminophepylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe und/oder R<sub>3</sub> eine geradkeutige Alle/igruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert sit, wobel die Aminogruppe zustzlich durch eine Alkj-lo oer Phenylakylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyleid substituiert sein kann, darstellen, mit Oyanamid umgesetzt und erforderlichenfalls ein verwendeter Schutzrest abgesalten wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Ra eine gerakkettige Alkylgrupe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-,3 - oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutiert ist, wobei die Aminogruppe, die durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe substitutiert sein kann, zusätzlich durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylsundionyl- oder Phenylalkonyl- gegebenenfalis jeweils im Aminoteil durch einen Schutzzest für eine Aminogruppe substitutiert Glycyl-, 23-Diamino-propionyl-, 24-Diamino-butanoyl- oder Ornithylgruppe substitutiert ist, darstellt eine Verbindung der allgemeinen Format.

 $(R_4R_5N)$ -A-CONH- $(R_3'CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (IX)

. .

 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , and  $R_1$ ,  $R_2$ :  $R_4$  and  $R_5$ ,  $R_6$ ,

Ry' eine geradketige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Aminogruppe substitutier ist, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyltell substitutiert sein kann, darstellt, oder deren reaktionsfikies Derbrate mit einer Verblundurg der alleemeinen Formel

 $R_4 - Y_3$  (X)

in day

Re eine der für Rs in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Alkyl-, Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Pyridylalkanoyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkysulfonyl- oder Phenylallionylgruppe oder eine gegebenenfalls im Aminotell durch eine Schutgruppe für eine Aminogruppe substituierte Glycyl-, 23-Diaminopropionyl-, 24-Diamino-butanoyl- oder Omithylgrupe und

Ys eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$  bis Re dien freite Aminofunktion enthält, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

 $(R_4R_5N)$ -A-CONH- $(R_3CH)$ -CX- $(NR_1R_2)$  (XI)

in de

R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> A und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, wobei jedoch mindestens in einem der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> eine durch einen Schutzrest geschützte Aminofunktion enthalten seln muß, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder aprotischer Spaltung abgespalten wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder gewingstenfalle siene scholtenen Diestensonen Gewindt is ihr Diestensonen der

gewünschtenfalls eine so erhaltenes Diastereomeren-Gemisch in ihre Diastereomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Salure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -